

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 727 798**

51 Int. Cl.:

C07K 14/22 (2006.01)

A61K 39/095 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.02.2009 E 17184493 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.03.2019 EP 3263591**

54 Título: **Polipéptidos de FHPP meningocócicos**

30 Prioridad:

21.02.2008 US 66711

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

18.10.2019

73 Titular/es:

**GLAXOSMITHKLINE BIOLOGICALS S.A. (100.0%)
Rue de l'Institut, 89
1330 Rixensart, BE**

72 Inventor/es:

**PIZZA, MARIAGRAZIA;
SCARSELLI, MARIA;
GIULIANI, MAZIA MONICA;
ARICO, MARIA y
RAPPUOLI, RINO**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 727 798 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Polipéptidos de FHPP meningocócicos

Campo técnico

5 La presente invención se sitúa en el campo de la inmunización y, en particular, la inmunización contra enfermedades causadas por bacterias patógenas del género *Neisseria*, tales como *N. meningitidis* (meningococo).

Técnica antecedente

10 *Neisseria meningitidis* es una bacteria encapsulada gramnegativa que coloniza el tracto respiratorio superior de aproximadamente el 10% de la población humana. Aunque las vacunas de polisacáridos y conjugados están disponibles contra los serogrupos A, C, W135 e Y, este enfoque no se puede aplicar al serogrupo B porque el polisacárido capsular es un polímero de ácido polisiálico, que es un autoantígeno en los seres humanos. Para desarrollar una vacuna contra el serogrupo B, se han utilizado proteínas expuestas en la superficie contenidas en las vesículas de la membrana externa (OMV). Estas vacunas provocan respuestas de anticuerpos bactericidas en el suero y protegen contra la enfermedad, pero no inducen la protección de la cepa cruzada [1]. Por lo tanto, algunos trabajadores se centran en antígenos meningocócicos específicos para usar en las vacunas [2].

15 Uno de estos antígenos es la proteína de unión al factor meningocócico H (fHBP), también conocida como proteína '741' [SEQ ID 2535 y 2536 en la ref. 3; SEQ ID 1 de la presente], 'NMB1870', 'GNA1870' [ref. 4-6, siguiendo la ref. 2], 'P2086', 'LP2086' o 'ORF2086' [7-9]. Esta lipoproteína se expresa en todos los serogrupos meningocócicos y se ha encontrado en múltiples cepas meningocócicas. Las secuencias de fHBP se han agrupado en tres familias [4] (referidas en la presente como familias I, II y III), y se ha encontrado que el suero producido contra una familia dada es bactericida dentro de la misma familia, pero no es activo contra las cepas que expresan una de las otras dos familias, es decir, hay protección cruzada intrafamiliar, pero no protección cruzada interfamiliar.

20 Para lograr la protección contra cepas cruzadas usando fHBP, por lo tanto, se usa más de una familia. Para evitar la necesidad de expresar y purificar proteínas separadas, se ha propuesto expresar diferentes familias como proteínas híbridas [10-12], que incluyen dos o tres de las familias en una cadena polipeptídica única. Las referencias 13 y 14 describen diversos enfoques basados en mutagénesis para modificar secuencias de fHBP para aumentar su cobertura en las familias I, II y III.

25 Es un objeto de la invención proporcionar enfoques adicionales y mejorados para superar la especificidad familiar de protección proporcionada por el fHBP, y usar estos enfoques para proporcionar inmunidad contra la enfermedad y/o infección meningocócica, particularmente para el serogrupo B.

30 Divulgación de la invención

El fHBP de longitud completa tiene la siguiente secuencia de aminoácidos (SEQ ID NO: 1) en la cepa MC58:

```
MNRTAFCCLSLTTALILTACSSGGGGVAADIGAGLADALTAPLDHKDKGLQSLTLDQSVRKNEKLG
LAAQGAEKTYGNGDSLNTGKLNKDKVSRDFIRQIEVDGQLITLESGEFQVYKQSHSALTAFTQTEQ
IQDSEHSGKMKVAKRQFRIGDIAGEHTSFDKLPPEGGRATYRGTAFGSDDAGGKLYTIDFAAKQNGG
KIEHLKSPELNVDLAAADIKPDGKRHAVISGSVLYNQAEEKGSYSLGIFGGKAQEVAGSAEVKTVNG
IRHIGLAAKQ
```

La lipoproteína madura carece de los primeros 19 aminoácidos de la SEQ ID NO: 1, y la forma AG de fHBP carece de los primeros 23 aminoácidos.

35 La secuencia de MC58 (SEQ ID NO: 1) está en fHBP de la familia I. Los anticuerpos obtenidos usando la secuencia de MC58 tienen una alta actividad bactericida contra la cepa de MC58, pero una actividad mucho menor contra cepas que expresan un fHBP de la familia II o III. En algunas realizaciones, la invención se refiere a formas modificadas de fHBP, en las que las modificaciones mejoran la capacidad de la proteína para provocar anticuerpos bactericidas de familia cruzada. En otras realizaciones, la invención se refiere a formas de fHBP que provocan naturalmente anticuerpos bactericidas de familia cruzada.

40 Por lo tanto, la descripción proporciona un polipéptido que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NOs 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76 y 77. Estas secuencias de aminoácidos comienzan en el residuo que coincide con Val-27 de la secuencia de MC58 pero incluyen varias modificaciones de aminoácidos en los sitios corriente abajo.

Se prefiere la SEQ ID NO: 76.

Los polipéptidos tienen la capacidad de inducir anticuerpos anti-meningocócicas bactericidas después de la administración a un animal huésped, y en realizaciones preferidas pueden inducir anticuerpos que son bactericidas contra cepas en cada una de las tres familias de fHBP I a III. A continuación, se proporciona información adicional sobre las respuestas bactericidas.

5 La invención también proporciona un polipéptido que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 97% de identidad con la SEQ ID NO: 76.

La descripción también proporciona un polipéptido que comprende una secuencia de aminoácidos que comprende un primer fragmento y un segundo fragmento de la SEQ ID NO: 76, en el que dicho primer fragmento incluye un epítipo dentro de los aminoácidos 89-154 de la SEQ ID NO: 76, y dicho segundo fragmento incluye un epítipo dentro de los aminoácidos 187-248 de la SEQ ID NO: 76. Típicamente, el primer y segundo fragmento tienen, de modo independiente, al menos 7 aminoácidos de largo, por ejemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 26, 28, 30, 32, 24, 26, 28, 40, 45, 50, 55, 60 aminoácidos o más.

10 La invención también proporciona un polipéptido que comprende una secuencia de aminoácidos que (i) tiene al menos 97% de identidad con la SEQ ID NO: 76 y (ii) comprende dicho primer y segundo fragmentos de la SEQ ID NO: 76.

Polipéptidos

Los polipéptidos de la invención se pueden preparar por diversos medios, por ejemplo, por síntesis química (al menos en parte), por digestión de polipéptidos más largos usando proteasas, por traducción de ARN, por purificación a partir de cultivo celular (por ejemplo, por expresión recombinante o por cultivo de *N. meningitidis*). La expresión heteróloga en un huésped de *E. coli* es una vía de expresión preferida.

20 El fHBP es naturalmente una lipoproteína en *N. meningitidis*. También se ha encontrado que está lipidado cuando se expresa en *E. coli* con su secuencia líder nativa. Los polipéptidos de la invención pueden tener un residuo de cisteína N-terminal, que puede estar lipidado, por ejemplo, que comprende un grupo palmitoilo, que forma usualmente tripalmitoil-S-gliceril-cisteína. En otras realizaciones, los polipéptidos no están lipidados.

25 Una característica de los polipéptidos preferidos de la invención es la capacidad de inducir anticuerpos antimicrobianos bactericidas después de la administración a un animal huésped.

Los polipéptidos se preparan preferiblemente en forma sustancialmente pura o sustancialmente aislada (es decir, sustancialmente libres de otros polipéptidos de la célula de *Neisseria* o huésped) o forma sustancialmente aislada. En general, los polipéptidos se proporcionan en un ambiente no natural, por ejemplo, están separados de su ambiente natural. En ciertas realizaciones, este polipéptido está presente en una composición que está enriquecida para el polipéptido en comparación con un control. Como tal, se proporciona un polipéptido purificado, en el que purificado significa que el polipéptido está presente en una composición que está sustancialmente libre de otros polipéptidos expresados, en la que por sustancialmente libre se entiende que menos del 90%, generalmente menos del 60% y más usualmente menos del 50% de la composición está formada por otros polipéptidos expresados.

35 Los polipéptidos pueden tomar varias formas (por ejemplo, nativos, fusiones, glicosilados, no glicosilados, lipidados, puentes disulfuro, etc.).

Las SEQ ID NOs 4 a 76 no incluyen una metionina N-terminal. Si un polipéptido de la invención se produce por traducción en un huésped biológico, entonces se requiere un codón de inicio, que proporcionará una metionina del extremo N-terminal en la mayoría de los huéspedes. Por lo tanto, un polipéptido de la invención, al menos en una etapa naciente, incluirá un residuo de metionina corriente arriba de dicha secuencia de SEQ ID NO.

En algunas realizaciones el polipéptido tiene una metionina única en el extremo N-terminal seguido por la secuencia SEQ ID NO; en otras realizaciones se puede usar una secuencia corriente arriba más larga. Tal secuencia corriente arriba puede ser corta (por ejemplo, 40 o menos aminoácidos, es decir, 39, 38, 37, 36, 35, 34, 33, 32, 31, 30, 29, 28, 27, 26, 25, 24, 23, 22, 21, 20, 19, 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 1). Los ejemplos incluyen secuencias líder para dirigir el tráfico de proteínas, o secuencias peptídicas cortas que facilitan la clonación o purificación (por ejemplo, etiquetas de histidina, es decir, His_n donde n = 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más). Otras secuencias de aminoácidos N-terminales adecuadas serán evidentes para los expertos en la técnica.

Un polipéptido de la invención también puede incluir aminoácidos en dirección 3' respecto del aminoácido final de las secuencias SEQ ID NO. Tales extensiones C-terminal puede ser cortas (por ejemplo, 40 o menos aminoácidos, es decir, 39, 38, 37, 36, 35, 34, 33, 32, 31, 30, 29, 28, 27, 26, 25, 24, 23, 22, 21, 20, 19, 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 1). Los ejemplos incluyen secuencias para dirigir el tráfico de proteínas, o secuencias peptídicas cortas que facilitan la clonación o purificación (por ejemplo, que comprenden etiquetas de histidina, es decir, His_n donde n = 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más) o secuencias que mejoran la estabilidad del polipéptido. Otras secuencias de aminoácidos C-terminal adecuadas serán evidentes para los expertos en la técnica.

55 El término "polipéptido" se refiere a polímeros de aminoácidos de cualquier longitud. El polímero puede ser lineal o

ramificado, puede comprender aminoácidos modificados y puede estar interrumpido por no aminoácidos. Los términos también abarcan un polímero de aminoácidos que se ha modificado de forma natural o por intervención; por ejemplo, formación de enlaces disulfuro, glicosilación, lipidación, acetilación, fosforilación o cualquier otra manipulación o modificación, tal como, la conjugación con un componente de marcación. También se incluyen dentro de la definición, por ejemplo, polipéptidos que contienen uno o más análogos de un aminoácido (que incluyen, por ejemplo, aminoácidos no naturales, etc), así como otras modificaciones conocidas en la técnica. Los polipéptidos pueden aparecer como cadenas simples o cadenas asociadas.

Los polipéptidos de la invención se pueden unir o inmovilizar a un soporte sólido.

Los polipéptidos de la invención pueden comprender una marca detectable, por ejemplo, una marca radioactiva, una marca fluorescente o una marca de biotina. Esto es particularmente útil en técnicas de inmunoensayo.

Como se describe en la referencia 13, fHBP se puede dividir en tres dominios, denominado como A, B y C. Se toma la SEQ ID NO: 1, los tres dominios son (A) 1-119, (B) 120-183 y (C) 184-274:

MNRTAFCCLSLTTALILTACSSGGGGVAADIGAGLADALTAPLDHKDKGLQSLTLDQSVRKNEKLG
 LAAQGAEKTYGNGDSLNTGKLNKDKVSRDFIRQIEVDGQLITLESGEFQVYKQSHSALTAFAQTEQ
IQDSEHSGKMVAKRQFRIGDIAGEHTSFDKLEPGRATYRGTAFGSDDAGGKLTYYTIDFAAQGNG
 KIEHLKSPELNVDLAAADIKPDGKRHAVISGSVLYNQAEKGSYSLGIFGGKAQEVAGSAEVKTVNG
 IRHIGLAAKQ

La forma madura del dominio 'A', desde Cys-20 a su extremo N-terminal a Lys-119, se llama 'A_{maduro}'.

Se conocen múltiples secuencias de fHBP y se pueden alinear fácilmente usando procedimientos estándares. Mediante tales alineamientos, el experto puede identificar (a) los dominios 'A' (y 'A_{maduro}'), 'B' y 'C' en cualquier secuencia de fHBP dada en comparación con las coordenadas en la secuencia de MC58, y (b) residuos únicos en múltiples secuencias de fHBP, por ejemplo, para identificar sustituciones. Sin embargo, para facilitar la referencia, los dominios se definen a continuación:

- Dominio 'A' en una secuencia fHBP dada es el fragmento de esta secuencia que, cuando se alinea en la SEQ ID NO: 1 usando un algoritmo de alineamiento por pares, comienza con el aminoácido alineado a Met-1 de la SEQ ID NO: 1 y termina con el aminoácido alineado a Lys-119 de la SEQ ID NO: 1.

- Dominio 'A_{maduro}' en una secuencia fHBP dada es el fragmento de esta secuencia que, cuando se alinea en la SEQ ID NO: 1 usando un algoritmo de alineamiento por pares, comienza con el aminoácido alineado a Cys-20 de la SEQ ID NO: 1 y termina con el aminoácido alineado a Lys-119 de la SEQ ID NO: 1.

- Dominio 'B' en una secuencia fHBP dada es el fragmento de esta secuencia que, cuando se alinea en la SEQ ID NO: 1 usando un algoritmo de alineamiento por pares, comienza con el aminoácido alineado a Gln-120 de la SEQ ID NO: 1 y termina con el aminoácido alineado a Gly-183 de la SEQ ID NO: 1.

- Dominio 'C' en una secuencia fHBP dada es el fragmento de esta secuencia que, cuando se alinea en la SEQ ID NO: 1 usando un algoritmo de alineamiento por pares, comienza con el aminoácido alineado a Lys-184 de la SEQ ID NO: 1 y termina con el aminoácido alineado a Gln-274 de la SEQ ID NO: 1.

El algoritmo de alineamiento por pares preferido para definir los dominios es el algoritmo de alineamiento global de Needleman-Wunsch [15], usando parámetros predeterminados (por ejemplo, con penalización de apertura de brecha = 10.0, y con penalización de extensión de brecha = 0.5, usando la matriz de puntuación EBLOSUM62). Este algoritmo se implementa convenientemente en la herramienta Needle en el paquete EMBOSS [16].

En algunas realizaciones, un polipéptido de la invención está truncado para eliminar su dominio A, es decir, el dominio A se omite una SEQ ID.

En algunas realizaciones, un polipéptido comprende una secuencia de aminoácidos descrita anteriormente, excepto que se suprimen hasta 10 aminoácidos (es decir, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10) en el extremo N-terminal y/o hasta 10 aminoácidos (es decir, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10) en el extremo C-terminal. En consecuencia, la invención proporciona un polipéptido que comprende una secuencia de aminoácidos que comprende un fragmento de una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO 4, 5, 6, 7, 8, 9, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76 y 77, en la que dicho fragmento es de aminoácidos α a b de dicha SEQ ID, en la que a es 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 u 11, y en la que b es j , $j-1$, $j-2$, $j-3$, $j-4$, $j-5$, $j-6$, $j-7$, $j-8$, $j-9$ o $j-10$ donde j es la longitud de dicha SEQ ID. También se pueden usar truncamientos más largos (por ejemplo, hasta 15 aminoácidos, hasta 20 aminoácidos, etc.).

Ácidos nucleicos

La invención proporciona ácidos nucleicos que codifican un polipéptido de la invención definido anteriormente.

Los ácidos nucleicos de la invención se pueden preparar de muchas maneras, por ejemplo, por síntesis química (por ejemplo, síntesis de fosforamida de ADN) en su totalidad o en parte, por digestión de ácidos nucleicos más largos usando nucleasas (por ejemplo, enzimas de restricción), mediante la unión de ácidos nucleicos o nucleótidos más cortos (por ejemplo, utilizando ligasas o polimerasas), de bibliotecas genómicas o ADNc, etc.

Los ácidos nucleicos de la invención pueden tomar diversas formas, por ejemplo, de cadena simple, cadena doble, vectores, cebadores, sondas, marcados, sin marcar, etc.

Los ácidos nucleicos de la invención preferiblemente están en forma aislada o sustancialmente aislada.

El término "ácido nucleico" incluye ADN y ARN, y también sus análogos, tal como los que contienen esqueletos modificados, y también los ácidos nucleicos peptídicos (PNA), etc.

El ácido nucleico de acuerdo con la invención se puede marcar, por ejemplo, con una marca radioactiva o fluorescente.

La invención también proporciona vectores (tales como plásmidos) que comprenden secuencias de nucleótidos de la invención (por ejemplo, vectores de clonación o expresión, tales como los adecuados para la inmunización de ácido nucleico) y células huésped transformadas con tales vectores.

Respuestas bactericidas

Los polipéptidos preferidos de la invención pueden provocar respuestas de anticuerpos que son bactericidas contra los meningococos. Las respuestas de anticuerpos bactericidas se miden convenientemente en ratones y son un indicador estándar de la eficacia de la vacuna [por ejemplo, ver nota final 14 de la referencia 2]. Los polipéptidos de la invención pueden provocar preferiblemente una respuesta de anticuerpos que sea bactericida contra al menos una cepa de *N. meningitidis* de cada uno de al menos dos de los siguientes tres grupos de cepas:

(I) MC58, gb185 (=M01-240185), m4030, m2197, m2937, iss1001, NZ394/98, 67/00, 93/114, bz198, m1390, nge28, lnp17592, 00-241341, f6124, 205900, m198/172, bz133, gb149 (=M01-240149), nm008, nm092, 30/00, 39/99, 72/00, 95330, bz169, bz83, cu385, h44/76, m1590, m2934, m2969, m3370, m4215, m4318, n44/89, 14847.

(II) 961-5945, 2996, 96217, 312294, 11327, a22, gb013 (=M01-240013), e32, m 1090, m4287, 860800, 599, 95N477, 90-18311, c11, m986, m2671, 1000, m1096, m3279, bz232, dk353, m3697, ngh38, L93/4286.

(III) M1239, 16889, gb355 (=M01-240355), m3369, m3813, ngp165.

Por ejemplo, un polipéptido puede provocar una respuesta bactericida efectiva contra dos o tres de las cepas MC58, 961-5945 y M1239 del serogrupo B. *N. meningitidis*.

El polipéptido preferiblemente puede provocar una respuesta de anticuerpo que es bactericida contra al menos 50% de las cepas del serogrupo B meningocócicas clínicamente relevantes (por ejemplo, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% o más). El polipéptido puede provocar una respuesta de anticuerpo que es bactericida contra las cepas del serogrupo B de *N. meningitidis* y cepas de al menos un (por ejemplo 1, 2, 3, 4) de los serogrupos A, C, W135 e Y. El polipéptido puede provocar una respuesta de anticuerpo que es bactericida contra las cepas de *N. gonorrhoeae* y/o *N. cinerea*. El polipéptido puede provocar una respuesta que es bactericida contra las cepas de al menos dos de las tres ramas principales del dendograma mostrado en la Figura 5 de la referencia 4.

El polipéptido puede provocar una respuesta de anticuerpo que es bactericida contra las cepas de *N. meningitidis* en al menos 2 (por ejemplo 2, 3, 4, 5, 6, 7) de linajes hipervirulentos ET-37, ET-5, cluster A4, linaje 3, subgrupo I, subgrupo III, y subgrupo IV-1 [17,18]. Los polipéptidos adicionalmente pueden inducir respuestas de anticuerpo bactericidas contra uno o más linajes hiperinvasivos.

Los polipéptidos pueden provocar una respuesta de anticuerpo que es bactericida contra las cepas de *N. meningitidis* en al menos 2 (por ejemplo 2, 3, 4, 5, 6, 7) de los tipos de secuencia multilocus: ST1, ST4, ST5, ST8, ST11, ST32 y ST41 [19]. El polipéptido también puede provocar una respuesta de anticuerpo que es bactericida contra las cepas de ST44.

El polipéptido no necesita inducir anticuerpos bactericidas contra cada uno y cada cepa MenB dentro de los linajes especificados de MLST; más bien, para cualquier grupo dado de cuatro o más cepas del meningococo serogrupo B dentro de un linaje hipervirulento o MLST particular, los anticuerpos inducidos por la composición son preferiblemente bactericidas contra al menos 50% (por ejemplo 60%, 70%, 80%, 90% o más) del grupo. Los grupos preferidos de las cepas incluirán cepas aisladas en al menos cuatro de los siguientes países: GB, AU, CA, NO, IT, US, NZ, NL, BR, y CU. El suero preferiblemente tiene un título bactericida de al menos 1024 (por ejemplo 2¹⁰, 2¹¹, 2¹², 2¹³, 2¹⁴, 2¹⁵, 2¹⁶, 2¹⁷, 2¹⁸ o mayor, preferiblemente al menos 2¹⁴) es decir, el suero es capaz de destruir al menos 50% de bacteria de prueba de una cepa particular cuando se diluye 1:1024 por ejemplo, como se describe en la nota

final 14 de la referencia 2. Los polipéptidos quiméricos preferidos pueden provocar una respuesta de anticuerpos en ratones que permanecen bactericidas incluso cuando el suero se diluye 1: 4096 o más.

Inmunización

5 Los polipéptidos de la invención se pueden usar como el ingrediente activo de las composiciones inmunogénicas, y por lo tanto la invención una composición inmunogénica que comprende un polipéptido de la invención.

La invención también proporciona un procedimiento para aumentar una respuesta de anticuerpo en un mamífero, que comprende administrar una composición inmunogénica de la invención al mamífero. La respuesta de anticuerpo es preferiblemente una respuesta de anticuerpo protectora y/o bactericida. La invención también proporciona polipéptidos de la invención para su uso en tales procedimientos.

10 La invención también proporciona un procedimiento para proteger un mamífero contra una infección de Neisseria (por ejemplo meningocócica), que comprende administrar al mamífero una composición inmunogénica de la invención.

15 La invención proporciona polipéptidos de la invención para su uso como medicamentos (por ejemplo, como composiciones inmunogénicas o como vacunas) o como reactivos de diagnóstico. También proporciona el uso de ácido nucleico, polipéptido, o anticuerpo de la invención en la fabricación de un medicamento para evitar Infección de Neisseria (por ejemplo meningocócica) en un mamífero.

20 El mamífero es preferiblemente humano. El ser humano puede ser un adulto o, preferiblemente, un niño. Cuando la vacuna es para uso profiláctico, el ser humano es preferiblemente un niño (por ejemplo, un niño pequeño o un lactante); donde la vacuna es para uso terapéutico, el ser humano es preferiblemente un adulto. Una vacuna destinada a niños también se puede administrar a adultos por ejemplo para evaluar la seguridad, dosificación, inmunogenicidad, etc.

Los usos y procedimientos son particularmente útiles para prevenir/tratar enfermedades que incluyen, pero sin limitación, meningitis (particularmente meningitis bacteriana, tal como meningocócica) y bacteriemia.

25 La eficacia del tratamiento terapéutico se puede analizar mediante el control de la infección de Neisseria después de la administración de la composición de la invención. La eficacia del tratamiento profiláctico se puede analizar mediante el control de las respuestas inmunes contra fHBP después de la administración de la composición. La inmunogenicidad de las composiciones de la invención se puede determinar mediante la administración a los sujetos de prueba (por ejemplo, niños de 12 a 16 meses de edad o modelos animales [20]) y posteriormente la determinación de los parámetros estándares, que incluye los anticuerpos bactericidas del suero (SBA) y los títulos de ELISA (GMT). Estas respuestas inmunes generalmente se determinarán alrededor de 4 semanas después de la administración de la composición, y se compararán con los valores determinados antes de la administración de la composición. Se prefiere un aumento de SBA de al menos 4 veces u 8 veces. Cuando se administra más de una dosis de la composición, se puede hacer más de una determinación posterior a la administración.

35 Las composiciones preferidas de la invención pueden conferir un título de anticuerpo en un paciente que es superior al criterio de seroprotección para cada componente antigénico para un porcentaje aceptable de sujetos humanos. Los antígenos con un título de anticuerpo asociado por encima del cual se considera que un huésped ha seroconvertido contra el antígeno son bien conocidos, y dichos títulos son publicados por organizaciones tales como OMS. Preferiblemente, más del 80% de una muestra estadísticamente significativa de sujetos está seroconvertida, más preferiblemente más de 90%, aún más preferiblemente más de 93% y con máxima preferencia 96-100%.

40 Las composiciones de la invención generalmente se administrarán directamente a un paciente. La administración directa se puede realizar mediante inyección parenteral (por ejemplo, por vía subcutánea, intraperitoneal, intravenosa, intramuscular o espacio intersticial de un tejido) o por administración rectal, oral, vaginal, tópica, transdérmica, intranasal, ocular, aural, pulmonar u otra mucosa. Se prefiere la administración intramuscular en el muslo o la parte superior del brazo. La inyección puede ser por medio de una aguja (por ejemplo, una aguja hipodérmica), pero también se puede usar una inyección sin aguja. Una dosis intramuscular típica es de aproximadamente 0,5 ml.

La invención se puede usar para inducir la inmunidad sistémica y/o de la mucosa.

50 El tratamiento de dosificación puede ser un esquema de dosis única o un esquema de dosis múltiple. Se pueden usar dosis múltiples en un esquema de inmunización primario y/o en un esquema de inmunización de refuerzo. Un esquema de dosis primaria puede ir seguido de un esquema de dosis de refuerzo. La sincronización adecuada entre las dosis de activación (por ejemplo, entre 4-16 semanas), y entre la activación y el refuerzo, se puede determinar de manera rutinaria.

55 La composición inmunogénica de la invención generalmente incluirá un portador farmacéuticamente aceptable, que puede ser cualquier sustancia que no induzca la producción de anticuerpos perjudiciales para el paciente que recibe la composición, y que se puede administrar sin una toxicidad indebida. Los portadores farmacéuticamente

aceptables pueden incluir líquidos tales como agua, solución salina, glicerol y etanol.

Las sustancias auxiliares, tales como agentes humectantes o emulsionantes, sustancias tamponantes de pH y similares, también pueden estar presentes en tales vehículos. Una discusión detallada de los portadores adecuados está disponible en la ref. 21.

5 Las infecciones Neisseriales afectan varias áreas del cuerpo y, por lo tanto, las composiciones de la invención se pueden preparar de varias formas. Por ejemplo, las composiciones se pueden preparar como inyectables, como soluciones o suspensiones líquidas. También se pueden preparar formas sólidas adecuadas para solución o suspensión en vehículos líquidos antes de la inyección. La composición se puede preparar para administración tópica por ejemplo como un ungüento, crema o polvo. La composición se puede preparar para administración oral, por ejemplo, en forma de comprimido o cápsulas, o como un jarabe (opcionalmente aromatizado). La composición se puede preparar para administración pulmonar por ejemplo como un inhalador, usando un polvo fino o un spray. La composición se puede preparar como un supositorio o pesario. La composición se puede preparar para administración nasal, auditiva u ocular, por ejemplo, como gotas.

15 La composición es preferiblemente estéril. Es preferentemente libre de pirógenos. Se prefiere tamponar por ejemplo entre pH 6 y pH 8, generalmente alrededor de pH 7. Cuando una composición comprende una sal de hidróxido de aluminio, se prefiere usar un tampón de histidina [22]. Las composiciones de la invención pueden ser isotónicas con respecto a los seres humanos.

20 Las composiciones inmunogénicas comprenden una cantidad inmunológicamente efectiva de inmunógeno, así como cualquier otro componente específico, según sea necesario. Por "cantidad inmunológicamente efectiva", se entiende que la administración de esa cantidad a un individuo, ya sea en una dosis única o como parte de una serie, es efectiva para el tratamiento o la prevención. Esta cantidad varía según la salud y la condición física del individuo para tratar, la edad, el grupo taxonómico del individuo para tratar (por ejemplo, primate no humano, primate, etc.), la capacidad del sistema inmunitario del individuo para sintetizar los anticuerpos, el grado de protección deseado, la formulación de la vacuna, la evaluación del médico tratante de la situación médica y otros factores relevantes. Se espera que la cantidad se halle en un rango relativamente amplio que se puede determinar a través de pruebas de rutina. El tratamiento de dosificación puede ser un esquema de dosis única o un esquema de dosis múltiple (por ejemplo, que incluye dosis de refuerzo). La composición se puede administrar junto con otros agentes inmunorreguladores.

Los adyuvantes que se pueden usar en composiciones de la invención incluyen, pero no se limitan a:

30 A. Composiciones que contienen minerales

Las composiciones que contienen minerales adecuadas para su uso como adyuvantes en la invención incluyen sales minerales, tales como sales de aluminio y sales de calcio. La invención incluye sales minerales tales como hidróxidos (por ejemplo, oxihidróxidos), fosfatos (por ejemplo, hidroxifosfatos, ortofosfatos), sulfatos, etc. [por ejemplo, ver los capítulos 8 y 9 de la ref. 23], o mezclas de diferentes compuestos minerales, con los compuestos que adoptan cualquier forma adecuada (por ejemplo, gel, cristalino, amorfo, etc.), y se prefiere la adsorción. Las composiciones que contienen minerales también se pueden formular como una partícula de sal metálica [24].

Un adyuvante de fosfato de aluminio útil es el hidroxifosfato de aluminio amorfo con una relación molar de PO_4/Al entre 0,84 y 0,92, incluido a 0,6 mg de Al^{3+}/ml .

B. Emulsiones oleosas

40 Las composiciones de emulsión oleosa adecuadas para su uso como adyuvantes en la invención incluyen emulsiones de escualeno en agua, tales como MF59 [Capítulo 10 de la ref. 23; ver también ref. 25] (escualeno 5%, Tween 80 0,5% y Span 85 0,5%, formulado en partículas submicrométricas usando un microfluidificador). También se pueden usar el adyuvante completo de Freund (CFA) y el adyuvante incompleto de Freund (IFA).

45 Las emulsiones de aceite en agua útiles incluyen típicamente al menos un aceite y al menos un tensioactivo, con el aceite y el tensioactivo que son biodegradables (metabolizables) y biocompatibles. Las gotitas de aceite en la emulsión generalmente tienen menos de 1 μm de diámetro, estos tamaños se logran con un microfluidificador para proporcionar emulsiones estables. Se prefieren gotitas con un tamaño inferior a 220 nm, ya que se pueden someter a esterilización por filtración.

50 La emulsión puede comprender aceites tales como los de un animal (tal como de pescado) o una fuente vegetal. Las fuentes de aceites vegetales incluyen nueces, semillas y granos. El aceite de maní, aceite de soja, aceite de coco y aceite de oliva, los más comúnmente disponibles, ejemplifican los aceites de nueces. El aceite de jojoba se puede usar por ejemplo, obtenido del frijol jojoba. Los aceites de semillas incluyen aceite de cártamo, aceite de semilla de algodón, aceite de semilla de girasol, aceite de semilla de sésamo y similares. En el grupo de granos, el aceite de maíz es el más fácilmente disponible, pero también se puede usar el aceite de otros granos de cereales tales como

55 trigo, avena, centeno, arroz, teff, triticale y similares. Los ésteres de ácido graso 6-10 de glicerol y 1,2-propanodiol, aunque no se producen naturalmente en los aceites de semillas, se pueden preparar por hidrólisis, separación y

esterificación de los materiales apropiados a partir de los aceites de nueces y semillas. Las grasas y aceites de la leche de mamíferos son metabolizables y, por lo tanto, se pueden usar en la práctica de esta invención. Los procedimientos para la separación, purificación, saponificación y otros medios necesarios para obtener aceites puros de fuentes animales son bien conocidos en la técnica. La mayoría de los peces contienen aceites metabolizables que se pueden recuperar fácilmente. Por ejemplo, el aceite de hígado de bacalao, aceites de hígado de tiburón y aceite de ballena, tales como espermaceti, ejemplifican varios de los aceites de pescado que se pueden usar en la presente. Una serie de aceites de cadena ramificada se sintetizan bioquímicamente en unidades de isopreno de 5 carbonos y generalmente se denominan terpenoides. El aceite de hígado de tiburón contiene terpenoides insaturados ramificados conocidos como escualeno, 2,6,10,15,19,23-hexametil-2,6,10,14,18,22-tetracosahexaeno, que es particularmente preferido en la presente. El escualano, el análogo saturado del escualeno, también es un aceite preferido. Los aceites de pescado, que incluyen escualeno y escualano, están fácilmente disponibles a partir de fuentes comerciales o se pueden obtener por procedimientos conocidos en la técnica. Otros aceites preferidos son los tocoferoles (ver más abajo). Se pueden utilizar mezclas de aceites.

Los tensioactivos se pueden clasificar por su "HLB" (equilibrio hidrófilo/lipófilo). Los tensioactivos preferidos de la invención tienen un HLB de al menos 10, preferiblemente al menos 15, y más preferiblemente al menos 16. La invención se puede usar con tensioactivos que incluyen, pero sin limitación: los tensioactivos de polioxietileno sorbitano (comúnmente denominados Tween), especialmente polisorbato 20 y polisorbato 80; copolímeros de óxido de etileno (EO), óxido de propileno (PO) y/u óxido de butileno (BO), vendidos con el nombre comercial DOWFAX™, tal como los copolímeros de bloques de EO/PO lineales; octoxinolos, que pueden variar en el número de grupos etoxi (oxi-1,2-etanodiol) repetitivos, con octoxinol-9 (Triton X-100 o t-octilfenoxipolietoxietanol) son de particular interés; (octilfenoxi) polietoxietanol (IGEPAL CA-630/NP-40); fosfolípidos tales como fosfatidilcolina (lecitina); etoxilatos de nonilfenol, tales como la serie Tergitol™ NP; éteres grasos de polietoxietileno derivados de alcoholes de laurilo, cetilo, estearilo y oleilo (conocidos como tensioactivos Brij), tales como el monolauril éter de trietilenglicol (Brij 30); y ésteres de sorbitano (comúnmente conocidos como los SPAN), tales como trioleato de sorbitano (Span 85) y monolaurato de sorbitano. Se prefieren los tensioactivos no iónicos. Los tensioactivos preferidos para incluir en la emulsión son Tween 80 (monooleato de polioxietileno sorbitano), Span 85 (trioleato de sorbitano), lecitina y Triton X-100.

Se pueden usar mezclas de tensioactivos, por ejemplo, mezclas de Tween 80/Span 85. También es adecuada una combinación de un éster de polioxietileno sorbitano, tal como monooleato de polioxietileno sorbitano (Tween 80) y un octoxinol, tal como t-octilfenoxipolietoxietanol (Triton X-100). Otra combinación útil comprende laureth 9 más un éster de polioxietileno sorbitano y/o un octoxinol.

Las cantidades preferidas de tensioactivos (% en peso) son: ésteres de polioxietileno sorbitano (tales como Tween 80) de 0,01 a 1%, en particular aproximadamente 0,1%; octil o nonilfenoxi polioxietanoles (tal como Triton X-100 u otros detergentes de la serie Triton) 0,001 a 0,1%, en particular 0,005 a 0,02%; éteres de polioxietileno (tales como laureth 9) 0,1 a 20%, preferiblemente 0,1 a 10% y en particular 0,1 a 1% o aproximadamente 0,5%.

Preferiblemente, sustancialmente todas (por ejemplo, menos el 90% en número) de las gotitas de aceite tienen un diámetro menor de 1 µm, por ejemplo ≤750 nm, ≤500 nm, ≤400 nm, ≤300 nm, ≤250 nm, ≤220 nm, ≤200 nm, o menor.

Una emulsión submicrónica útil específica de escualeno, Tween 80 y Span 85. La composición de la emulsión en volumen puede ser de aproximadamente 5% de escualeno, aproximadamente 0,5% de polisorbato 80 y aproximadamente 0,5% de Span 85. En términos de peso, estas relaciones son 4,3% de escualeno, 0,5% de polisorbato 80 y 0,48% de Span 85. Este adyuvante se conoce como 'MF59' [26-28], como se describe con más detalle en el Capítulo 10 de la ref. 29 y capítulo 12 de la ref. 30. La emulsión MF59 incluye ventajosamente iones citrato por ejemplo, tampón de citrato de sodio 10 mM.

45 C. Formulaciones de saponina [capítulo 22 de la ref. 231]

Las formulaciones de saponina también se pueden usar como adyuvantes en la invención. Las saponinas son un grupo heterogéneo de glicósidos de esterol y glicósidos de triterpenoides que se encuentran en la corteza, hojas, tallos, raíces e incluso flores de una amplia gama de especies de plantas. La saponina de la corteza del árbol de *Quillaja saponaria* Molina se ha estudiado ampliamente como adyuvantes. La saponina también se puede obtener comercialmente de *Smilax ornata* (zarzaparrilla), *Gypsophilla paniculata* (velo de novias) y *Saponaria officinalis* (raíz de jabón). Las formulaciones de adyuvantes de saponina incluyen formulaciones purificadas, tales como QS21, así como formulaciones de lípidos, tales como ISCOM. QS21 se comercializa como Stimulon™.

Las composiciones de saponina se han purificado usando HPLC y RP-HPLC. Se han identificado las fracciones purificadas específicas que utilizan estas técnicas, que incluyen QS7, QS 17, QS 18, QS21, QH-A, QH-B y QH-C. Preferiblemente, la saponina es QS21. Un procedimiento de producción de QS21 se describe en la ref. 31. Las formulaciones de saponina también pueden comprender un esterol, tal como el colesterol [32].

Se pueden usar combinaciones de saponinas y colesterol para formar partículas únicas llamadas complejos inmunoestimulantes (ISIS) [capítulo 23 de la ref. 23]. Los ISCOM también incluyen típicamente un fosfolípido tal

como fosfatidiletanolamina o fosfatidilcolina. Cualquier saponina conocida se puede usar en los ISCOM. Preferiblemente, el ISCOM incluye uno o más de QuilA, QHA y QHC. Los ISCOMs se describen con más detalle en las referencias. 32-34. Opcionalmente, los ISCOM pueden carecer de detergente adicional [35].

Se puede encontrar una revisión del desarrollo de adyuvantes a base de saponina en las ref. 36 y 37.

5 D. Viroomas y partículas tipo virus

Los virosomas y partículas tipo virus (VLP) también se pueden usar como adyuvantes en la invención. Estas estructuras generalmente contienen una o más proteínas de un virus opcionalmente combinadas o formuladas con un fosfolípido. Generalmente son no patogénicas, no se replican y generalmente no contienen nada de genoma viral nativo. Las proteínas virales se pueden producir de forma recombinante o aislar de virus completos. Estas proteínas virales adecuadas para su uso en virosomas o VLP incluyen proteínas derivadas del virus de la gripe (tal como HA o NA), virus de la hepatitis B (tal como las proteínas del núcleo o cápside), virus de la hepatitis E, virus del sarampión, virus de Sindbis, Rotavirus, y virus de la enfermedad de la boca, retrovirus, virus de Norwalk, virus del papiloma humano, VIH, fagos de ARN, fagos Qp (tales como las proteínas de cubierta), fagos GA, fagos fr, fagos AP205 y Ty (como la proteína Ty de retrotransposón p1). VLPs se discuten adicionalmente en las referencias. 38-43. Los virosomas se discuten más adelante, por ejemplo, en la ref. 44.

15 E. Derivados bacterianos o microbianos

Los adyuvantes adecuados para su uso en la invención incluyen derivados bacterianos o microbianos tales como derivados no tóxicos de lipopolisacáridos (LPS) enterobacterianos, derivados de lípidos A, oligonucleótidos inmunoestimulantes y toxinas ADP-ribosiladas y derivados detoxificados de los mismos.

20 Los derivados no tóxicos de LPS incluyen monofosforil lípido A (MPL) y MPL 3-O-desacilado (3dMPL). 3dMPL es una mezcla de monofosforil lípido A 3 de-O-acilado con 4, 5 o 6 cadenas aciladas. Una forma de "partícula pequeña" preferida del monofosforil lípido A 3 de-O-acilado se describe en la ref. 45. Tales "pequeñas partículas" de 3dMPL son lo suficientemente pequeñas como para ser esterilizadas por filtración a través de una membrana de 0,22 µm [45]. Otros derivados de LPS no tóxicos incluyen miméticos de monofosforil lípido A, tales como los derivados de aminoalquil glucosaminida fosfato por ejemplo RC-529 [46,47].

Los derivados de lípido A incluyen derivados de lípido A de *Escherichia coli* tal como OM-174. OM-174 se describe, por ejemplo, en las ref. 48 y 49.

Los oligonucleótidos inmunoestimuladores adecuados para su uso como adyuvantes en la invención incluyen secuencias de nucleótidos que contienen un motivo CpG (una secuencia de dinucleótidos que contiene una citosina no metilada unida por un enlace fosfato a una guanósina). También se ha demostrado que los ARN bicatenarios y los oligonucleótidos que contienen secuencias palindrómicas o poli(dG) son inmunoestimuladores.

Los CpG pueden incluir modificaciones/análogos de nucleótidos tales como modificaciones de fosforotioato y pueden ser de doble cadena o cadena simple. Las referencias 50, 51 y 52 describen posibles sustituciones análogas por ejemplo, reemplazo de guanósina con 2'-deoxi-7-desazaguanósina. El efecto adyuvante de los oligonucleótidos CpG se discute adicionalmente en las ref. 53-58.

La secuencia CpG se puede dirigir a TLR9, tal como el motivo GTCGTT o TTCGTT [59]. La secuencia de CpG puede ser específica para inducir una respuesta inmune Th1, tal como una CpG-A ODN, o puede ser más específica para inducir una respuesta de células B, tal como una CpG-B ODN. Los ODN de CpG-A y CpG-B se tratan en las ref. 60-62. Preferiblemente, el CpG es un ODN CpG-A.

40 Preferiblemente, el oligonucleótido CpG se construye de modo que el extremo 5' sea accesible para el reconocimiento del receptor. Opcionalmente, dos secuencias de oligonucleótidos CpG se pueden unir en sus extremos 3' para formar "inmunómeros". Ver, por ejemplo, ref. 59 y 63-65.

Un adyuvante particularmente útil sobre la base de oligonucleótidos inmunoestimulantes se conoce como IC31™ [66]. Así, un adyuvante utilizado con la invención puede comprender una mezcla de (i) un oligonucleótido (por ejemplo entre 15-40 nucleótidos) que incluye al menos un (y preferiblemente múltiples) motivos Cpl (es decir, una citosina unida a una inosina para formar un dinucleótido), y (ii) un polímero policatiónico, tal como un oligopéptido (por ejemplo entre 5-20 aminoácidos) que incluye al menos un (y preferiblemente múltiples) secuencias tripeptídicas de Lys-Arg-Lys. El oligonucleótido puede ser un desoxinucleótido que comprende la secuencia 5'-(IC)¹³-3' 26-mer (SEQ ID NO: 81). El polímero policatiónico puede ser un péptido que comprende una secuencia de aminoácidos KKLKLLKLLK (SEQ ID NO: 82).

Las toxinas de ribosilación de ADP bacteriana y sus derivados detoxificados se pueden usar como adyuvantes en la invención. Preferiblemente, la proteína se deriva de *E. coli* (enterotoxina lábil al calor de *E. coli* "LT"), cólera ("CT") o tos ferina ("PT"). El uso de toxinas de ribosilación de ADP detoxificadas como adyuvantes de la mucosa se describe en la ref. 67 y como adyuvantes parenterales en la ref. 68. La toxina o toxoide se prefiere en forma de holotoxina, que comprende las subunidades A y B. Preferiblemente, la subunidad A contiene una mutación detoxificante;

preferiblemente la subunidad B no está mutada. Preferiblemente, el adyuvante es un mutante LT detoxificado tal como LT-K63, LT-R72 y LT-G192. El uso de toxinas de ribosilación de ADP y sus derivados detoxificados, particularmente LT-K63 y LT-R72, como adyuvantes se puede encontrar en las refs. 69-76. Una mutante de CT útil es CT-E29H [77]. La referencia numérica para las sustituciones de aminoácidos se basa preferiblemente en los alineamientos de las subunidades A y B de las toxinas de ribosilación de ADP expuestas en la ref. 78, específicamente incorporada en la presente por referencia en su totalidad.

F. Inmunomoduladores humanos.

Los inmunomoduladores humanos adecuados para su uso como adyuvantes en la invención incluyen citoquinas, tales como interleuquinas (por ejemplo, IL-1, IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-12 [79], etc.) [80], interferones (por ejemplo, interferón- γ), factor estimulante de colonias de macrófagos y factor de necrosis tumoral. Un inmunomodulador preferido es IL-12.

G. Bioadhesivos y mucoadhesivos

Los bioadhesivos y mucoadhesivos también se pueden usar como adyuvantes en la invención. Los bioadhesivos adecuados incluyen microesferas de ácido hialurónico esterificadas [81] o mucoadhesivos, tales como derivados reticulados de poli(ácido acrílico), alcohol polivinílico, polivinilpirrolidona, polisacáridos y carboximetilcelulosa. El quitosano y sus derivados también se pueden usarse como adyuvantes en la invención [82].

H. Micropartículas

Las micropartículas también se pueden usar como adyuvantes en la invención. Las micropartículas (es decir, una partícula de ~100 nm a ~150 μ m de diámetro, más preferiblemente ~200 nm a ~30 μ m de diámetro y de máxima preferencia de ~500 nm a ~10 μ m de diámetro) formadas a partir de materiales que son biodegradables y no tóxicos. (por ejemplo, un poli(α -hidroxiácido), un ácido polihidroxi-butírico, un poliortoéster, un polianhídrido, una policaprolactona, etc.), con poli(láctido-co-glicólido) son preferidos, opcionalmente tratados para tener una superficie cargada negativamente (por ejemplo, con SDS) o una superficie cargada positivamente (por ejemplo, con un detergente catiónico, como el CTAB).

I. Liposomas (Capítulos 13 y 14 de la ref. 23)

Los ejemplos de formulaciones de liposomas adecuadas para uso como adyuvantes se describen en las ref. 83-85.

J. Formulaciones de Polioxietilen éter y polioxietilen éster

Los adyuvantes adecuados para usar en la invención incluyen polioxietilen éteres y polioxietilen ésteres [86]. Dichas formulaciones incluyen además tensioactivos éster de polioxietilen sorbitano en combinación con un octoxinol [87], así como tensioactivos de polioxietilen alquil éteres o ésteres en combinación con al menos un tensioactivo no iónico adicional, como un octoxinol [88]. Los polioxietilen éteres preferidos se seleccionan del siguiente grupo: polioxietilen-9-lauril éter (laureth 9), polioxietilen-9-estearil éter, polioxietilen-8-estearil éter, polioxietilen-4-lauril éter, polioxietilen-35-lauril éter, y polioxietilen-23-lauril éter.

K. Polifosfaceno (PCPP)

Las formulaciones de PCPP se describen, por ejemplo, en las ref. 89 y 90.

L. Péptidos muramilo

Los ejemplos de péptidos muramilo adecuados para su uso como adyuvantes en la invención incluyen N-acetil-muramil-L-treonil-D-isoglutamina (thr-MDP), N-acetil-normuramil-L-alanil-D-isoglutamina (nor-MDP), y N-acetilmuramil-L-alanil-D-isoglutaminil-L-alanina-2-(1'-2'-dipalmitoil-sn-glicero-3-hidroxi-fosforiloxi)-etilamina MTP-PE).

M. Compuestos de imidazoquinolona

Los ejemplos de compuestos de imidazoquinolona adecuados para su uso como adyuvantes en la invención incluyen Imiquamod y sus homólogos (por ejemplo "Resiquimod 3M"), también descrito en las ref. 91 y 92.

La invención también puede comprender combinaciones de uno o más adyuvantes identificados anteriormente. Por ejemplo, las siguientes composiciones se pueden usar en la invención: (1) una saponina y una emulsión de aceite en agua [93]; (2) una saponina (por ejemplo QS21) + un derivado de LPS no tóxico (por ejemplo 3dMPL) [94]; (3) una saponina (por ejemplo QS21) + un derivado de LPS no tóxico (por ejemplo 3dMPL) + un colesterol; (4) una saponina (por ejemplo QS21) + 3dMPL + IL-12 (opcionalmente + un esteroide) [95]; (5) combinaciones de 3dMPL con, por ejemplo, QS21 y/o emulsiones de aceite en agua [96]; (6) SAF, que contiene 10% de escualano, 0,4% de Tween 80TM, 5% de polímero de bloque plurónico L121 y thr-MDP, ya sea microfluidificado en una emulsión submicrónica o agitado con vórtex para generar una emulsión de mayor tamaño de partícula. (7) Sistema adyuvante RibitTM (RAS), (Ribi Immunochem) que contiene 2% de escualano, 0,2% de Tween 80 y uno o más componentes de la pared celular bacteriana del grupo que consiste en monofosforil lípido A (MPL), dimicolato de trehalosa (TDM) y el

esqueleto de la pared celular (CWS), preferiblemente MPL + CWS (Detox™); y (8) una o más sales minerales (como una sal de aluminio) + un derivado no tóxico de LPS (como 3dMPL).

Otras sustancias que actúan como agentes inmunoestimulantes se describen en el capítulo 7 de la ref. 23.

5 Se prefiere particularmente el uso de un adyuvante de hidróxido de aluminio y/o fosfato de aluminio, y los antígenos generalmente se adsorben a estas sales. Otras combinaciones de adyuvantes preferidas incluyen combinaciones de adyuvantes Th1 y Th2 tales como CpG y alumbre o resiquimod y alumbre. Se puede usar una combinación de fosfato de aluminio y 3dMPL.

Otros componentes antigénicos

10 Las composiciones de la invención incluyen secuencias modificadas de fHBP. Es útil si la composición no debe incluir mezclas complejas o indefinidas de antígenos por ejemplo, se prefiere no incluir vesículas de membrana externa en la composición. Los polipéptidos de la invención preferiblemente se expresan de forma recombinante en un huésped heterólogo y posteriormente se purifican.

15 Además de incluir una secuencia de fHBP, una composición de la invención también puede incluir uno o más antígenos neisseriales adicionales, ya que una vacuna que se dirige a más de un antígeno por bacteria disminuye la posibilidad de seleccionar mutantes de escape. Por lo tanto, una composición puede incluir un segundo polipéptido que, cuando se administra a un mamífero, provoca una respuesta de anticuerpo que es bactericida contra el meningococo. El segundo polipéptido no será un fHBP meningocócico, pero puede ser, por ejemplo, una secuencia 287, una secuencia NadA, una secuencia 953, una secuencia 936, etc.

Los antígenos para la inclusión en las composiciones incluyen polipéptidos que comprenden uno o más de:

- 20 a) la 446 incluso las SEQ ID (es decir, 2, 4, 6, ... , 890, 892) descrita en la referencia 97.
- (b) la 45 incluso las SEQ ID (es decir, 2, 4, 6, ... , 88, 90) descrita en la referencia 98;
- (c) la 1674 incluso las SEQ ID 2-3020, incluso las SEQ ID 3040-3114, y todas las SEQ ID 3115-3241, descrita en la referencia 3;
- (d) las 2160 secuencia de aminoácidos NMB0001 a NMB2160 de la referencia 2;
- 25 (e) una proteína porA meningocócica, de cualquier subtipo, preferiblemente expresada de forma recombinante;
- (f) una variante, homólogo, ortólogo, parólogo, mutante etc. de (a) a (e); o
- (g) una preparación de la vesícula de la membrana externa de *N. meningitidis* [por ejemplo, ver ref. 160].

30 Además de los antígenos polipeptídicos de Neisseria, la composición puede incluir antígenos para inmunizar contra otras enfermedades o infecciones. Por ejemplo, la composición puede incluir uno o más de los siguientes antígenos adicionales:

- un antígeno de sacárido de *N. meningitidis* serogrupo A, C, W135 y/o Y, tal como el sacárido descrito en la ref. 99 del serogrupo C [ver también ref. 100] o en la ref. 101.
- un antígeno de sacárido de *Streptococcus pneumoniae* [por ejemplo 102, 103, 104].
- un antígeno de hepatitis A virus, tal como virus inactivado [por ejemplo 105, 106].
- 35 - un antígeno de hepatitis B virus, tal como la antígenos de superficie y/o núcleo [por ejemplo 106, 107].
- un antígeno de difteria, tal como un toxoide de difteria [por ejemplo, capítulo 3 de ref. 108] por ejemplo, la mutante CRM₁₉₇ [por ejemplo 109].
- un antígeno del tétano, tal como un toxoide del tétano [por ejemplo capítulo 4 de la ref. 108].
- un antígeno de *Bordetella pertussis*, tal como holotoxina de pertussis (PT) y hemaglutinina filamentosa (FHA) de *B. pertussis*, opcionalmente también en combinación con pertactina y/o aglutinógenos 2 y 3 [por ejemplo ref. 110 & 111].
- 40 - un antígeno de sacárido de *Haemophilus influenzae* B [por ejemplo 100].
- antígeno de polio [por ejemplo 112, 113] tal como IPV.
- antígenos del sarampión, paperas y/o rubéola. [por ejemplo capítulos 9, 10 & 11 de la ref. 108].
- 45 - antígeno de la gripe [por ejemplo capítulo 19 de la ref. 108], tal como las proteínas de superficie de la

hemaglutinina y/o neuraminidasa.

- un antígeno de *Moraxella catarrhalis* [por ejemplo 114].
 - un antígeno de proteína de *Streptococcus agalactiae* (estreptococo del grupo B) [por ejemplo 115, 116].
 - un antígeno de sacárido de *Streptococcus agalactiae* (estreptococo del grupo B).
- 5 - un antígeno de *Streptococcus pyogenes* (estreptococo del grupo A) [por ejemplo 116, 117, 118].
- un antígeno de *Staphylococcus aureus* [por ejemplo 119].

La composición puede comprender uno o más de estos antígenos adicionales.

Los antígenos de proteínas tóxicas se pueden detoxificar cuando sea necesario (por ejemplo, la detoxificación de la toxina pertussis por medios químicos y/o genéticos [111]).

- 10 Cuando se incluye un antígeno de difteria en la composición, se prefiere también incluir antígeno del tétano y antígenos de tos ferina. De manera similar, cuando se incluye un antígeno del tétano, se prefiere también incluir los antígenos de difteria y tos ferina. De manera similar, cuando se incluye un antígeno de tos ferina, se prefiere también incluir antígenos de difteria y tétanos. Por lo tanto se prefieren las combinaciones de DTP.

- 15 Los antígenos sacáridos están preferiblemente en forma de conjugados. Las proteínas portadoras para los conjugados se discuten con más detalle a continuación.

Los antígenos en la composición estarán típicamente presentes a una concentración de al menos 1 µg/ml cada uno. En general, la concentración de cualquier antígeno dado será suficiente para provocar una respuesta inmune contra ese antígeno.

- 20 Las composiciones inmunogénicas de la invención se pueden utilizar terapéuticamente (es decir, para tratar una infección existente) o profilácticamente (es decir, para prevenir una infección futura).

Como alternativa al uso de antígenos de proteínas en las composiciones inmunogénicas de la invención, se puede usar el ácido nucleico (preferiblemente ADN por ejemplo en forma de un plásmido) que codifica el antígeno.

- 25 En algunas realizaciones una composición de la invención comprende además de la secuencia de fHBP, antígenos de sacáridos capsulares conjugados de 1, 2, 3 o 4 de los meningococo de serogrupos A, C, W135 e Y. En otras realizaciones, una composición de la invención comprende además de la secuencia de fHBP, al menos un antígeno sacárido capsular neumocócico conjugado.

Meningococos de serogrupos Y, W135, C y A

- 30 Las vacunas de serogrupo C actuales (Menjugate™ [120,99], Meningitec™ y NeisVac-C™) incluyen sacáridos conjugados. Menjugate™ y Meningitec™ tienen antígenos oligosacáridos conjugados con un portador CRM₁₉₇, mientras que NeisVac-C™ usa el polisacárido completo (de-O-acetilado) conjugado con un portador deltoxoide del tétano. La vacuna Menactra™ contiene antígenos sacáridos capsulares conjugados de cada uno de los serogrupos Y, W135, C y A.

- 35 Las composiciones de la presente invención pueden incluir antígenos sacáridos capsulares de uno o más de los meningococos de serogrupos Y, W135, C y A, en donde los antígenos están conjugados con proteínas portadoras y/o son oligosacáridos. Por ejemplo, la composición puede incluir un antígeno sacárido capsular de: serogrupo C; serogrupos A y C; serogrupos A, C y W135; serogrupos A, C e Y; serogrupos C, W135 e Y; o de los cuatro serogrupos A, C, W135 e Y.

- 40 Una cantidad típica de cada antígeno sacárido meningocócico por dosis es entre 1 µg y 20 µg por ejemplo aproximadamente 1 µg, aproximadamente 2.5 µg, aproximadamente 4 µg, aproximadamente 5 µg o aproximadamente 10 µg (expresado como sacárido).

- 45 Cuando una mezcla comprende sacáridos capsulares de ambos serogrupos A y C, la relación (p/p) de sacárido MenA: sacárido MenC puede ser mayor que 1 (por ejemplo 2: 1, 3: 1, 4: 1, 5: 1, 10: 1 o superior). Cuando una mezcla comprende sacáridos capsulares del serogrupo Y y uno o ambos de los serogrupos C y W135, la relación (p/p) de sacárido MenY: sacárido MenW135 puede ser mayor que 1 (por ejemplo 2: 1, 3: 1, 4: 1, 5: 1, 10: 1 o superior) y/o que la relación (p/p) de sacárido MenY: sacárido MenC puede ser menor que 1 (por ejemplo 1: 2, 1: 3, 1: 4, 1: 5, o inferior). Las relaciones preferidas (w/w) para sacáridos de los serogrupos A:C:W 135:Y son: 1:1:1:1; 1:1:1:2; 2:1:1:1; 4:2:1:1; 8:4:2:1; 4:2:1:2; 8:4:1:2; 4:2:2:1; 2:2:1:1; 4:4:2:1; 2:2:1:2; 4:4:1:2; y 2:2:2:1. Las relaciones preferidas (p/p) para sacáridos de serogrupos C:W1 35:Y son: 1:1:1; 1:1:2; 1:1:1; 2:1:1; 4:2:1; 2:1:2; 4:1:2; 2:2:1; y 2:1:1. Se prefiere usar una masa sustancialmente igual de cada sacárido.

- 50 Los sacáridos capsulares se pueden usar en forma de oligosacáridos. Estos se forman convenientemente mediante

la fragmentación del polisacárido capsular purificado (por ejemplo, por hidrólisis), que generalmente será seguido por la purificación de los fragmentos del tamaño deseado.

5 La fragmentación de polisacáridos se realiza preferiblemente para dar un grado promedio final de polimerización (DP) en el oligosacárido de menos de 30 (por ejemplo, entre 10 y 20, preferiblemente alrededor de 10 para el serogrupo A; entre 15 y 25 para los serogrupos W135 e Y, preferiblemente alrededor de 15-20; entre 12 y 22 para serogrupo C; etc.). La DP se puede medir convenientemente mediante cromatografía de intercambio iónico o mediante ensayos colorimétricos [121].

10 Si se realiza la hidrólisis, el hidrolizado generalmente se adaptará para eliminar oligosacáridos de corta longitud [100]. Esto se puede lograr de varias maneras, tal como ultrafiltración seguida por cromatografía de intercambio iónico. Los oligosacáridos con un grado de polimerización menor o igual a aproximadamente 6 se eliminan preferiblemente para el serogrupo A, y los menores de alrededor de 4 se eliminan preferiblemente para los serogrupos W135 e Y.

Los antígenos de sacáridos MenC preferidos se describen en la referencia 120, como se usa en Menjugate™.

15 El antígeno sacárido se puede modificar químicamente. Esto es particularmente útil para reducir la hidrólisis del serogrupo A [122; ver abajo]. Se puede realizar la de-Q-acetilación de sacáridos meningocócicos. Para oligosacáridos, la modificación puede tener lugar antes o después de la despolimerización.

Cuando una composición de la invención incluye un antígeno sacárido MenA, el antígeno es preferiblemente un sacárido modificado en el que uno o más de los grupos hidroxilo en el sacárido nativo se han reemplazado con un grupo bloqueador [122]. Esta modificación mejora la resistencia a la hidrólisis.

20 Conjugación covalente

Los sacáridos capsulares en composiciones de la invención se conjugarán usualmente con proteínas portadoras. En general, la conjugación aumenta la inmunogenicidad de los sacáridos, ya que los convierte de antígenos independientes de T a antígenos dependientes de T, lo que permite la activación de la memoria inmunológica. La conjugación es particularmente útil para vacunas pediátricas y es una técnica bien conocida.

25 Las proteínas portadoras típicas son las toxinas bacterianas, tales como toxinas como la difteria o tétanos, o toxoides o mutantes de los mismos. El mutante de la toxina diftérica CRM₁₉₇ [123] es útil y es el portador en el producto PREVNAR™. Otras proteínas portadoras adecuadas incluyen el complejo de proteínas de la membrana externa de *N. meningitidis* [124], péptidos sintéticos [125,126], proteínas de choque térmico [127,128], proteínas de pertussis [129,130], citoquinas [131], linfoquinas [131], hormonas [131], factores de crecimiento [131], proteínas artificiales que comprenden múltiples epítopos de células T CD4+ humanas de diversos antígenos derivados de patógenos [132] tal como N19 [133], proteína D de *H. influenzae* [134-136], neumolisina [137] o sus derivados no tóxicos [138], proteína de la superficie neumocócica PspA [139], proteínas de captación de hierro [140], toxina A o B de *C. difficile* [141], exoproteína A de *P. aeruginosa* recombinante (rEPA) [142], etc.

Se puede usar cualquier reacción de conjugación adecuada, con cualquier ligador adecuado cuando sea necesario.

35 El sacárido típicamente se activará o funcionalizará antes de la conjugación. La activación puede involucrar, por ejemplo, reactivos de cianilación tal como CDAP (por ejemplo, tetrafluoroborato de 1-ciano-4-dimetilamino piridinio [143,144, etc.]). Otras técnicas adecuadas utilizan carbodiimidas, hidrazidas, ésteres activos, norborano, ácido p-nitrobenzoico, N-hidroxisuccinimida, S-NHS, EDC, TSTU, etc.

40 Los enlaces a través de un grupo ligador se pueden realizar usando cualquier procedimiento conocido, por ejemplo, los procedimientos descriptos en las referencias 145 y 146. Un tipo de unión implica la aminación reductora del polisacárido, que acopla el grupo amino resultante con un extremo de un grupo ligador de ácido adípico, y posteriormente acopla una proteína al otro extremo del grupo ligador de ácido adípico [147,148]. Otros ligadores incluyen B-propionamido [149], nitrofenil-etilamina [150], haluros de haloacilo [151], uniones glicosídicas [152], ácido 6-aminocaproico [153], ADH [154], restos C4 a C12 [155], etc. Como alternativa al uso de un ligador, se puede usar una unión directa. Las uniones directas a la proteína pueden comprender la oxidación del polisacárido seguido de una aminación reductora con la proteína, como se describe en, por ejemplo, las referencias 156 y 157.

45 Se prefiere un proceso que implica la introducción de grupos amino en el sacárido (por ejemplo, mediante el reemplazo de los grupos terminales = O con -NH₂) seguido de la derivación con un diéster adípico (por ejemplo, N-hidroxisuccinimido diéster de ácido adípico) y la reacción con la proteína portadora. Otra reacción preferida utiliza la activación de CDAP con un portador de proteína D por ejemplo para MenA o MenC.

Vesículas de la membrana externa

Se prefiere que las composiciones de la invención no incluyan mezclas complejas o indefinidas de antígenos, que son características típicas de las OMV. Sin embargo, la invención se puede utilizar junto con las OMV, ya que se ha descubierto que la fHBP aumenta su eficacia [6], en particular mediante la sobreexpresión de los polipéptidos de la

invención en las cepas utilizadas para la preparación de las OMV.

Este enfoque se puede usar en general para mejorar las preparaciones de microvesículas de *N. meningitidis* serogrupo B [158], 'OMV nativas' [159], ampollas o vesículas de membrana externa [por ejemplo refs. 160 a 165, etc.]. Estas se pueden preparar a partir de bacterias que se han manipulado genéticamente [166-169] por ejemplo para aumentar la inmunogenicidad (por ejemplo, inmunógenos de hiperexpresión), para reducir la toxicidad, para inhibir la síntesis de polisacáridos capsulares, para regular por disminución la expresión de PorA, etc. Se pueden preparar a partir de cepas hipervesiculantes [170-173]. Se pueden incluir las vesículas de una *Neisseria* no patógena [174]. Las OMV se pueden preparar sin el uso de detergentes [175,176]. Pueden expresar proteínas no neisseriales en su superficie [177]. Pueden estar reducidas en LPS. Se pueden mezclar con antígenos recombinantes [160,178]. Se pueden usar vesículas de bacterias con diferentes subtipos de proteínas de la membrana externa clase I por ejemplo, seis subtipos diferentes [179,180] utilizando dos poblaciones de vesículas manipuladas genéticamente, cada una que presenta tres subtipos, o nueve subtipos diferentes utilizando tres poblaciones diferentes de vesículas manipuladas genéticamente, cada una que presenta tres subtipos, etc. Los subtipos útiles incluyen: P1.7,16; P1.5-1,2-2; P1.19,15-1; P1.5-2,10; P1.12-1,13; P1.7-2,4; P1.22,14; P1.7-1,1; P1.18-1,3,6.

Otros detalles se proporcionan a continuación.

Expresión de proteína

Las técnicas de expresión bacteriana son conocidas en la materia. Un promotor bacteriano es cualquier secuencia de ADN capaz de unirse a la ARN polimerasa bacteriana e iniciar la transcripción corriente abajo (3') de una secuencia codificadora (por ejemplo, un gen estructural) en el ARNm. Un promotor tendrá una región de inicio de la transcripción que generalmente se coloca proximal al extremo 5' de la secuencia codificadora. Esta región de iniciación de la transcripción generalmente incluye un sitio de unión a la ARN polimerasa y un sitio de iniciación de la transcripción. Un promotor bacteriano también puede tener un segundo dominio llamado operador, que se puede superponer a un sitio de unión de ARN polimerasa adyacente en el que comienza la síntesis de ARN. El operador permite la transcripción regulada negativa (inducible), ya que una proteína represora de genes se puede unir al operador e inhibir la transcripción de un gen específico. La expresión constitutiva puede ocurrir en ausencia de elementos reguladores negativos, tal como el operador. Además, la regulación positiva se puede lograr mediante una secuencia de unión a la proteína activadora del gen, que, si está presente, usualmente es proximal (5') a la secuencia de unión a la ARN polimerasa. Un ejemplo de una proteína activadora de genes es la proteína activadora de catabolitos (CAP), que ayuda a iniciar la transcripción del operón lac en *Escherichia coli* (*E. coli*) [Raibaud et al. (1984) Annu. Rev. Genet. 18: 173]. Por lo tanto, la expresión regulada puede ser positiva o negativa, de este modo se mejora o reduce la transcripción.

Las secuencias que codifican las enzimas de la vía metabólica proporcionan secuencias promotoras particularmente útiles. Los ejemplos incluyen secuencias promotoras derivadas de enzimas metabolizadoras de azúcar, tal como galactosa, lactosa (lac) [Chang et al. (1977) Nature 198: 1056], y maltosa. Los ejemplos adicionales incluyen secuencias promotoras derivadas de enzimas biosintéticas tal como triptofano (trp) [Goeddel et al. (1980) Nuc. Acidos Res. 8: 4057; Yelverton et al. (1981) Nucl. Acidos Res. 9: 731; Patente U.S. 4.738.921; EP-A-0036776 y EP-A-0121775]. El sistema promotor de la β -lactamasa (bla) [Weissmann (1981) "The cloning of interferon and other mistakes." In Interferon 3 (ed. I. Gresser)], bacteriófago lambda PL [Shimatake et al. (1981) Nature 292: 128] y T5 [patente US 4.689.406], los sistemas promotores también proporcionan secuencias promotoras útiles. Otro promotor de interés es un promotor de arabinosa inducible (pBAD).

Además, los promotores sintéticos que no se producen en la naturaleza también funcionan como promotores bacterianos. Por ejemplo, las secuencias de activación de la transcripción de un promotor bacteriano o bacteriófago se pueden unir con las secuencias del operón de otro promotor bacteriano o bacteriófago, lo que crea un promotor híbrido sintético [patente US 4.551.433]. Por ejemplo, el promotor tac es un promotor trp-lac híbrido que comprende secuencias tanto del promotor trp como del operón lac que está regulado por el represor lac [Amann et al. (1983) Gene 25: 167; de Boer et al. (1983) Proc. Natl Acad Sci. 80:21]. Además, un promotor bacteriano puede incluir promotores naturales de origen no bacteriano que tienen la capacidad de unirse a la ARN polimerasa bacteriana e iniciar la transcripción. Un promotor natural de origen no bacteriano también se puede acoplar con una ARN polimerasa compatible para producir altos niveles de expresión de algunos genes en procariontes. El sistema de ARN polimerasa /promotor de bacteriófago T7 es un ejemplo de un sistema promotor acoplado [Studier et al. (1986) J. Mol. Biol. 189: 113; Tabor et al. (1985) Proc Natl. Acad Sci. 82: 1074]. Además, un promotor híbrido también puede comprender un promotor de bacteriófagos y una región operadora de *E. coli* (EP-A-0 267 851).

Además de una secuencia promotora funcional, un sitio de unión a ribosoma eficiente también es útil para la expresión de genes extraños en procariontes. En *E. coli*, el sitio de unión al ribosoma se denomina secuencia Shine-Dalgarno (SD) e incluye un codón de iniciación (ATG) y una secuencia de 3 a 9 nucleótidos de longitud ubicada entre 3 y 11 nucleótidos corriente arriba del codón de iniciación. Se considera que la secuencia SD promueve la unión del ARNm al ribosoma mediante el apareamiento de bases entre la secuencia SD y el ARNr 16S de 3' y de *E. coli* [Steitz et al. (1979) "Genetic signals and nucleotide sequences in messenger RNA." In Biological Regulation and Development: Gene Expression (ed. R.F. Goldberger)]. Para expresar genes eucariotas y genes procariontes con un sitio de unión al ribosoma débil [Sambrook et al. (1989), "Expression of cloned genes in *Escherichia coli*." In

Molecular Cloning: A Laboratory Manual].

Una secuencia promotora se puede unir directamente con la molécula de ADN, en cuyo caso el primer aminoácido en el extremo N-terminal siempre será una metionina, que está codificada por el codón de inicio ATG. Si se desea, la metionina en el extremo N-terminal se puede escindir de la proteína mediante incubación in vitro con bromuro de cianógeno o incubación in vivo o in vitro con una peptidasa N-terminal de metionina bacteriana (EP-A-0219237).

Por lo general, las secuencias de terminación de la transcripción reconocidas por las bacterias son regiones reguladoras ubicadas 3' al codón de detención de la traducción, y por lo tanto junto con el promotor flanquean la secuencia codificadora. Estas secuencias dirigen la transcripción de un ARNm que se puede traducir en el polipéptido codificado por el ADN. Las secuencias de terminación de la transcripción incluyen frecuentemente secuencias de ADN de aproximadamente 50 nucleótidos capaces de formar estructuras de tallo y lazo que ayudan a terminar la transcripción. Los ejemplos incluyen secuencias de terminación de la transcripción derivadas de genes con promotores fuertes, tal como el gen *trp* en *E. coli*, así como otros genes biosintéticos.

Normalmente, los componentes descritos anteriormente, que comprenden un promotor, secuencia señal (si se desea), una secuencia codificadora de interés y una secuencia de terminación de transcripción, se agrupan en constructos de expresión. Los constructos de expresión a menudo se mantienen en un replicón, tal como un elemento extracromosómico (por ejemplo, plásmidos) capaz de mantenimiento estable en un huésped, tal como una bacteria. El replicón tendrá un sistema de replicación, lo que permite que se mantenga en un huésped procariótico, ya sea para la expresión o para la clonación y amplificación. Además, un replicón puede ser un plásmido de número de copias alto o bajo. Un plásmido con alto número de copias generalmente tendrá un número de copias que varía de aproximadamente 5 a aproximadamente 200, y usualmente de aproximadamente 10 a aproximadamente 150. Un huésped que contiene un plásmido con alto número de copias preferiblemente contendrá al menos aproximadamente 10, y más preferiblemente al menos aproximadamente 20 plásmidos. Se puede seleccionar un vector de número de copia alto o bajo, de acuerdo con el efecto del vector y la proteína extraña en el huésped.

Alternativamente, los constructos de expresión se pueden integrar en el genoma bacteriano con un vector integrador. Los vectores de integración generalmente contienen al menos una secuencia homóloga al cromosoma bacteriano que permite integrar al vector. Parece que las integraciones provienen de recombinaciones entre el ADN homólogo en el vector y el cromosoma bacteriano. Por ejemplo, la integración de vectores construidos con ADN de varias cepas de *Bacillus* se integra en el cromosoma de *Bacillus* (EP-A-0127328). Los vectores de integración también pueden comprender secuencias de bacteriófagos o transposones.

Usualmente, los constructos de expresión integrados y extracromosómicos pueden contener marcadores seleccionables para permitir la selección de cepas bacterianas que se han transformado. Los marcadores seleccionables se pueden expresar en el huésped bacteriano y pueden incluir genes que hacen que las bacterias sean resistentes a los fármacos tales como ampicilina, cloranfenicol, eritromicina, kanamicina (neomicina) y tetraciclina [Davies et al. (1978) Annu. Rev. Microbiol. 32: 469]. Los marcadores seleccionables también pueden incluir genes biosintéticos, tales como los de las vías biosintéticas de histidina, triptofano y leucina.

Alternativamente, algunos de los componentes descritos anteriormente se pueden unir en vectores de transformación. Los vectores de transformación usualmente comprenden un marcador seleccionable que se mantiene en un replicón o se desarrolla en un vector integrador, como se describió anteriormente.

Los vectores de expresión y transformación, ya sean replicones extracromosómicos o vectores de integración, se han desarrollado para la transformación en muchas bacterias. Por ejemplo, se han desarrollado vectores de expresión para, entre otras, las siguientes bacterias: *Bacillus subtilis* [Palva et al. (1982) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 79:5582; EP-A-0036259 y EP-A-0063953; WO84/04541], *Escherichia coli* [Shimatake et al. (1981) Nature 292:128; Amann et al. (1985) Gene 40:183; Studier et al. (1986) J. Mol. Biol. 189:113; EP-A-0 036 776, EP-A-0 136 829 y EP-A-0 136 907], *Streptococcus cremoris* [Powell et al. (1988) Appl. Environ. Microbiol. 54:655]; *Streptococcus lividans* [Powell et al. (1988) Appl. Environ. Microbiol. 54:655], *Streptomyces lividans* [patente US 4.745.056].

Los procedimientos para introducir ADN exógeno en huéspedes bacterianos son bien conocidos en la técnica, y usualmente incluyen la transformación de bacterias tratadas con CaCl_2 u otros agentes, tales como cationes divalentes y DMSO. El ADN también se puede introducir en células bacterianas por electroporación. Los procedimientos de transformación usualmente varían con las especies bacterianas para transformar. Ver por ejemplo [Masson et al. (1989) FEMS Microbiol. Lett. 60:273; Palva et al. (1982) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 79:5582; EP-A-0036259 y EP-A-0063953; WO84/04541, *Bacillus*], [Miller et al. (1988) Proc. Natl. Acad. Sci. 85:856; Wang et al. (1990) J. Bacteriol. 172:949, *Campilobacter*], [Cohen et al. (1973) Proc. Natl. Acad. Sci. 69:2110; Dower et al. (1988) Nucleic Acids Res. 16:6127; Kushner (1978) "An improved method for transformation of *Escherichia coli* with ColE1-derived plasmids. In Genetic Engineering: Proceedings of the International Symposium on Genetic Engineering (ed. H.W. Boyer y S. Nicosia); Mandel et al. (1970) J. Mol. Biol. 53:159; Taketo (1988) Biochim. Biophys. Acta 949:318; *Escherichia*], [Chassy et al. (1987) FEMS Microbiol. Lett. 44:173 *Lactobacillus*]; [Fiedler et al. (1988) Anal. Biochem 170:38, *Pseudomonas*]; [Augustin et al. (1990) FEMS Microbiol. Lett. 66:203, *Staphilococcus*], [Barany et al. (1980) J. Bacteriol. 144:698; Harlander (1987) "Transformation of *Streptococcus lactis* by electroporation, in: Streptococcal Genetics (ed. J. Ferretti y R. Curtiss III); Perry et al. (1981) Infect. Immun. 32:1295; Powell et al. (1988) Appl.

Environ. Microbiol. 54:655; Somkuti et al. (1987) Proc. 4th Evr. Cong. Biotechnology 1:412, Streptococcus].

Células huésped

La invención proporciona una bacteria que expresa un polipéptido de la invención. La bacteria puede ser un meningococo. La bacteria puede expresar constitutivamente el polipéptido, pero en algunas realizaciones la expresión puede estar bajo el control de un promotor inducible. La bacteria puede hiperexpresar el polipéptido (cf. ref.181). La expresión del polipéptido puede no ser variable de fase.

La invención también proporciona vesículas de membrana externa preparadas a partir de una bacteria de la invención. También proporciona un proceso para producir vesículas a partir de una bacteria de la invención. Las vesículas preparadas a partir de estas cepas preferiblemente incluyen el polipéptido de la invención, que debe estar en una forma inmunoaccesible en las vesículas es decir, un anticuerpo que se puede unir al polipéptido purificado de la invención también es capaz de unirse al polipéptido que está presente en Las vesículas.

Estas vesículas de membrana externa incluyen cualquier vesícula proteoliposómica obtenida por ruptura o formación de ampollas de una membrana externa meningocócica para formar vesículas de la misma que incluyen componentes proteicos de la membrana externa. Por lo tanto, el término incluye OMV (a veces denominadas "ampollas"), microvesículas (MVs [182]) y "OMV nativas" ("NOMVs" [183]).

Las MV y las NOMV son vesículas de membrana naturales que se forman espontáneamente durante el crecimiento bacteriano y se liberan en el medio de cultivo. Las MV se pueden obtener mediante el cultivo de *Neisseria* en medio de cultivo de caldo, separación de las células enteras de las MV más pequeñas en el medio de cultivo de caldo (por ejemplo, mediante filtración o mediante centrifugación a baja velocidad para sedimentar solo las células y no las vesículas más pequeñas) y posteriormente la recolección de las MV del medio reducido en células (por ejemplo, por filtración, por precipitación diferencial o agregación de MV, por centrifugación de alta velocidad para sedimentar las MV). Las cepas para uso en la producción de las MV generalmente se pueden seleccionar sobre la base de la cantidad de MV producidas en cultivo por ejemplo ref. 184 y 185 describen *Neisseria* con alta producción de MV.

Las OMV se preparan artificialmente a partir de bacterias y se pueden preparar usando tratamiento con detergente (por ejemplo, con desoxicolato) o por medios no detergentes (por ejemplo, ver la referencia 186). Las técnicas para formar OMV incluyen tratar bacterias con un detergente de sal de ácido biliar (por ejemplo, sales de ácido litocólico, ácido quenodesoxicólico, ácido ursodesoxicólico, ácido desoxicólico, ácido cólico, ácido ursocólico, etc., se prefiere el desoxicolato de sodio [187 y 188]), para el tratamiento de *Neisseria* a un pH suficientemente alto para no precipitar el detergente [189]. Otras técnicas se pueden realizar sustancialmente en ausencia de detergente [186], usando técnicas tales como sonicación, homogeneización, microfluidificación, cavitación, choque osmótico, trituración, prensa francesa, mezcla, etc. Los procedimientos que utilizan detergente bajo o nulo pueden retener antígenos útiles tales como antígenos. NspA [186]. Por lo tanto, un procedimiento puede usar un tampón de extracción OMV con aproximadamente 0,5% de desoxicolato o inferior, por ejemplo, aproximadamente 0,2%, aproximadamente 0,1%, <0,05% o cero.

Un proceso útil para la preparación de OMV se describe en la referencia 190 e implica la ultrafiltración en las OMV brutas, en lugar de una centrifugación de alta velocidad. El proceso puede implicar una etapa de ultracentrifugación después de que se lleve a cabo la ultrafiltración.

Las vesículas para usar con la invención se pueden preparar a partir de cualquier cepa meningocócica. Las vesículas generalmente serán de una cepa de serogrupo B, pero es posible prepararlas a partir de serogrupos distintos de B (por ejemplo, la referencia 189 describe un proceso para el serogrupo A), tal como A, C, W135 o Y. La cepa puede ser de cualquier serotipo (por ejemplo 1, 2a, 2b, 4, 14, 15, 16, etc.), cualquier serosubtipo y cualquier inmunotipo (por ejemplo L1; L2; L3; L3,3,7; L10; etc.) . Los meningococos pueden ser de cualquier linaje adecuado, que incluyen los linajes hipervirulentos e hiperinvasivos, por ejemplo, cualquiera de los siete linajes hipervirulentos siguientes: subgrupo I; subgrupo III; subgrupo IV-1; Complejo ET-5; Complejo ET-37; Clúster A4; linaje 3.

Las bacterias de la invención, además de codificar un polipéptido de la invención, pueden tener una o más modificaciones adicionales. Por ejemplo, pueden tener un gen *fur* modificado [191]. La referencia 199 enseña que la expresión de *nspA* debe estar regulada por aumento con inactivación de *porA* y *cps* concomitantes, y se deben usar estas modificaciones. Otras mutantes de inactivación de *N. meningitidis* para la producción de OMV se describen en las referencias 199 a 201. La referencia 192 describe la construcción de vesículas de cepas modificadas para expresar seis subtipos diferentes de PorA. También se puede usar *Neisseria* mutante con niveles bajos de endotoxinas, obtenido por la inactivación de las enzimas involucradas en la biosíntesis de LPS [193,194]. Estas u otras mutantes se pueden usar con la invención.

Por lo tanto, una cepa utilizada con la invención puede expresar algunas veces más de un subtipo de PorA. Las cepas de PorA 6-valente y 9-valente se han cosntruido previamente. La cepa puede expresar 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 o 9 de los subtipos PorA: P1.7,16; P1.5-1,2-2; P1.19,15-1; P1.5-2,10; P1.12-1,13; P1.7-2,4; P1.22,14; P1.7-1,1 y/o P1.18-1,3,6. En otras realizaciones, una cepa se puede haber regulado por disminución para la expresión de PorA, por ejemplo, en la que la cantidad de PorA se ha reducido en al menos un 20% (por ejemplo $\geq 30\%$, $\geq 40\%$, $\geq 50\%$, $\geq 60\%$, $\geq 70\%$, $\geq 80\%$, $\geq 90\%$, $\geq 95\%$, etc.), o incluso inactivados, en relación con los niveles de tipo salvaje (por

ejemplo, en relación con la cepa H44/76).

En algunas realizaciones, una cepa puede hiperexpresar (en relación con la cepa de tipo salvaje correspondiente) ciertas proteínas. Por ejemplo, las cepas pueden hiperexpresar NspA, proteína 287 [195], fHBP [181], TbpA y/o TbpB [196], Cu, Zn-superóxido dismutasa [196], HmbR, etc.

- 5 Un gen que codifica un polipéptido de la invención se puede integrar en el cromosoma bacteriano o puede estar presente en forma episómica por ejemplo dentro de un plásmido.

Ventajosamente para la producción de vesículas, un meningococo se puede manipular genéticamente para asegurar que la expresión del polipéptido no esté sujeta a variación de fase. Los procedimientos para reducir o eliminar la variabilidad de fase de la expresión génica en meningococos se describen en la referencia 197. Por ejemplo, un gen se puede colocar bajo el control de un promotor constitutivo o inducible, o mediante la eliminación o el reemplazo del motivo de ADN que es responsable de su variabilidad de fase.

10 En algunas realizaciones una cepa puede incluir una o más de las mutaciones de inactivación y/o hiper-expresión descrita en la referencias 198 a 201. Los genes preferidos para la regulación por disminución y/o inactivación incluyen: (a) Cps, CtrA, CtrB, CtrC, CtrD, FrpB, GalE, HtrB/MsbB, LbpA, LbpB, LpxK, Opa, Opc, PilC, PorB, SiaA, SiaB, SiaC, SiaD, TbpA, y/o TbpB [198]; (b) CtrA, CtrB, CtrC, CtrD, FrpB, GalE, HtrB/MsbB, LbpA, LbpB, LpxK, Opa, Opc, PhoP, PilC, PmrE, PmrF, SiaA, SiaB, SiaC, SiaD, TbpA, y/o TbpB [199]; (c) ExbB, ExbD, rmpM, CtrA, CtrB, CtrD, GalE, LbpA, LpbB, Opa, Opc, PilC, PorB, SiaA, SiaB, SiaC, SiaD, TbpA, y/o TbpB [200]; y (d) CtrA, CtrB, CtrD, FrpB, OpA, OpC, PilC, PorB, SiaD, SynA, SynB, y/o SynC [201].

20 Cuando se usa una cepa mutante, en algunas realizaciones puede tener una o más, o todas, de las siguientes características: (i) LgtB y/o GalE regulados por disminución o inactivación para truncar LOS meningocócico; (ii) TbpA regulada por aumento; (iii) NhhA regulado por aumento; (iv) Omp85 regulado por aumento; (v) LbpA regulado por aumento; (vi) NspA regulado por aumento; (vii) PorA inactivado; (viii) FrpB regulado por disminución o inactivación; (ix) Opa regulado por disminución o inactivación; (x) Opc regulado por disminución o inactivación; (xii) complejo del gen cps suprimido. Un LOS truncado puede ser uno que no incluya un epítipo sialil-lacto-N-neotetraosa, por ejemplo, podría ser un LOS deficiente en galactosa. LOS puede no tener una cadena.

25 De acuerdo con la cepa meningocócica usada para preparar las vesículas, pueden incluir o no el antígeno fHBP nativo de la cepa [202].

[0155] Si el LOS está presente en una vesícula, es posible tratar la vesícula para unir sus componentes LOS y proteínas (conjugación "intra-ampolla" [201]).

30 **General**

El término "que comprende" abarca "que incluye" así como "que consiste" por ejemplo una composición "que comprende" X puede consistir exclusivamente en X o puede incluir algo adicional por ejemplo X + Y.

El término "aproximadamente" en relación con un valor numérico x significa, por ejemplo, $x \pm 10\%$.

35 La palabra "sustancialmente" no excluye "completamente", por ejemplo una composición que está "sustancialmente libre" de Y puede estar completamente libre de Y. Cuando sea necesario, la palabra "sustancialmente" se puede omitirse de la definición de la invención.

40 La "identidad de secuencia" está preferiblemente determinada por el algoritmo de búsqueda de homología Smith-Waterman implementado en el programa MPSRCH (Oxford Molecular), usando una búsqueda afin de brecha con parámetros penalización de apertura de brecha = 12 y penalización de extensión de brecha Después del serogrupo, la clasificación meningocócica incluye serotipo, serosubtipo y posteriormente inmunotipo, y la nomenclatura estándar enumera serogrupo, serotipo, serosubtipo e inmunotipo, cada uno separado por dos puntos, por ejemplo B: 4: P1.15: L3,7,9. Dentro del serogrupo B, algunos linajes causan enfermedades a menudo (hiperinvasivos), algunos linajes causan formas más graves de enfermedad que otros (hipervirulentos) y otros raramente causan enfermedades. Se reconocen siete linajes hipervirulentos, a saber, subgrupos I, III y IV-1, complejo ET-5, complejo ET-37, clúster A4 y linaje 3. Estos se han definido mediante electroforesis de enzimas multilocus (MLEE), pero la tipificación de secuencias multilocus (MLST) también se ha utilizado para clasificar los meningococos [ref. 19]. Los cuatro grupos hipervirulentos principales son los complejos ST32, ST44, ST8 y ST11.

45 En general, la invención no abarca las diversas secuencias de fHBP descritas específicamente en las referencias 4, 5, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 y 203.

50 **Modos de llevar a cabo la invención**

Con la secuencia de MC58 de tipo salvaje (SEQ ID NO: 1) como referencia, se han preparado 72 secuencias de fHBP modificadas. Estos se muestran en el listado de secuencias como SEQ ID NO: 4 a 75.

Los polipéptidos se han expresado en *E. coli* con una metionina N-terminal seguida inmediatamente por una

secuencia de aminoácidos SEQ ID NO. Los polipéptidos se han combinado con el adyuvante completo de Freund, MF59 o un adyuvante de hidróxido de aluminio y posteriormente se usaron para inmunizar ratones. Los antisueros de los ratones se han analizado en un ensayo bactericida contra un panel de diez cepas meningocócicas. El panel incluyó cepas de cada una de las tres familias de fHBP. También se preparó el polipéptido MC58 de tipo salvaje.

- 5 Dos de los polipéptidos que se expresaron y purificaron son las SEQ ID NOs 79 ('PATCH_9C') y 80 ('PATCH_10A'), que comprende las SEQ ID NOs: 20 y 23, respectivamente. Todos los polipéptidos analizados produjeron sueros que mostraron actividad bactericida (título de SBA ≥ 128) contra al menos dos cepas en el panel (y generalmente más), pero los polipéptidos 9C y 10A fueron dignos de atención porque sus sueros mostraron una buena actividad bactericida en todo el panel, incluso útil contra la cepa M1239. Los títulos de la SBA con 9C y 10A fueron los siguientes:

Cepa	familia fHBP	SEQ ID NO: 1		SEQ ID NO: 79		SEQ ID NO: 80	
		FCA	AI-H	MF59	AI-H	MF59	AI-H
MC58	1	>32768	32768	16384	>32768	2048	16384
NM008	1	4096	<16	1024	4096	64	128
M4030	1	2048	256	4096	32768	64	1024
GB185	1	2048	32	256	>8192	512	2048

(continuación)

Cepa	familia fHBP	SEQ ID NO: 1		SEQ ID NO: 79		SEQ ID NO: 80	
		FCA	AI-H	MF59	AI-H	MF59	AI-H
NZ	1	4096	128	256	>8192	16	256
961-5945	2	128	<16	1024	4096	4096	2048
M3153	2	128	<16	1024	2048	4096	4096
C11	2	32	<16	64	512	512	128
M2552	2	<16	<16	4096	2048	>8192	2048
M1239	3	64	<16	<16	512	2048	1024

- 15 Por lo tanto, los anticuerpos anti-fHBP producidos por la secuencia de MC58 de tipo salvaje son efectivos contra cepas que expresan un fHBP de la familia 1, pero son relativamente ineficaces contra cepas en la familia fHBP 2 o 3. Por el contrario, los sueros producidos por las dos secuencias modificadas son efectivos contra un panel de cepas que incluye las tres familias de fHBP. La SEQ ID NO: 79 ('PATCH_9C') es particularmente efectiva a este respecto. En particular, en muchos casos, los sueros obtenidos contra este polipéptido fueron menos efectivos contra las diez cepas que los sueros de control generados contra la propia fHBP de la cepa (cuando se usa un adyuvante de hidróxido de aluminio). En todos los casos, excepto en uno, no hubo más de una disminución de la dilución:

Cepa	familia fHBP	fHBP homólogo	SEQ ID NO: 79
MC58	1	32768	>32768
NM008	1	no data	4096
M4030	1	256	32768
GB185	1	2048	>8192
NZ	1	2048	>8192
961-5945	2	2048	4096

ES 2 727 798 T3

M3153	2	2048	2048
C11	2	1024	512
M2552	2	>8192	2048
M1239	3	1024	512

La actividad del mutante PATCH_9C se confirmó después de la formulación con adyuvante completo de Freund (FCA) o una mezcla de IC31™ con alumbre:

Cepa	familia fHBP	Adyuvante FCA	IC31+Alumbre
MC58	1	8192	>32768
NM008	1	1024	1024
M4030	1	8192	2048
GB185	1	8192	4096
NZ	1	2048	4096
961-5945	2	8192	4096
M3153	2	2048	4096
C11	2	2048	1024
M2552	2	2048	4096
M1239	3	512	1024

- 5 La SEQ ID NO: 77 es una secuencia de fHBP encontrada en una cepa de tipo salvaje ('NL096'). Está codificado por la SEQ ID NO: 78. Aunque esta es una secuencia natural, no se ajusta bien a las variantes que se han informado anteriormente. En cambio, parece ser un intermediario entre las familias I y II. Los sueros producidos utilizando una forma AG de la secuencia NL096, usando dos adyuvantes diferentes (FCA o hidróxido de aluminio), se analizaron frente a un panel de ocho cepas y los títulos bactericidas fueron los siguientes:

10

Cepa	familia fHBP	FCA	AI-H
NL096	-	8192	1024
MC58	1	>32768	2048
NM008	1	4096	1024
G B 185	1	≥ 16384	2048
NZ98/254	1	1024	256
961-5945	2	>32768	8192
M3153	2	>32768	8192
M1239	3	4096	256

Por lo tanto, el polipéptido NL096 produce anticuerpos que muestran un amplio espectro de actividad bactericida. Para todas las cepas heterólogas excepto NZ98/254, los títulos obtenidos usando FCA fueron al menos tan altos como los títulos obtenidos usando IC31™ + alumbre con la mutante PATCH_9C.

15 Referencias

- [1] Jodar et al. (2002) *Lancet* 359(9316):1499-1508.
- [2] Pizza et al. (2000) *Science* 287:1816-1820.
- [3] WO99/57280.
- [4] Masignani et al. (2003) *J Exp Med* 197:789-799.
- 5 [5] Welsch et al. (2004) *J Immunol* 172:5605-15.
- [6] Hou et al. (2005) *J Infect Dis* 192(4):580-90.
- [7] WO03/063766.
- [8] Fletcher et al. (2004) *Infect Immun* 72:2088-2100.
- [9] Zhu et al. (2005) *Infect Immun* 73(10):6838-45.
- 10 [10] WO 01/64920.
- [11] WO 03/020756.
- [12] WO 2004/048404.
- [13] WO 2006/024954.
- [14] WO 2007/060548.
- 15 [15] Needleman & Wunsch (1970) *J. Mol. Biol.* 48, 443-453.
- [16] Rice et al. (2000) *Trends Genet* 16:276-277.
- [17] Achtman (1995) *Global epidemiology of meningococcal disease*. Pages 159-175 of *Meningococcal disease* (ed. Cartwright). ISBN: 0-471-95259-1.
- [18] Caugant (1998) *APMIS* 106:505-525.
- 20 [19] Maiden et al. (1998) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 95:3140-3145.
- [20] WO01 /30390.
- [21] Gennaro (2000) *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*. 20th edition, ISBN: 0683306472.
- [22] WO03/009869.
- [23] *Vaccine Design...* (1995) eds. Powell & Newman. ISBN: 030644867X. Plenum.
- 25 [24] WO00/23105.
- [25] WO90/14837.
- [26] WO90/14837.
- [27] Podda & Del Giudice (2003) *Expert Rev Vaccines* 2:197-203.
- [28] Podda (2001) *Vaccine* 19: 2673-2680.
- 30 [29] *Vaccine Design: The Subunit and Adjuvant Approach* (eds. Powell & Newman) Plenum Press 1995 (ISBN 0-306-44867-X).
- [30] *Vaccine Adjuvants: Preparation Methods and Research Protocols* (Volume 42 of *Methods in Molecular Medicine* series). ISBN: 1-59259-083-7. Ed. O'Hagan.
- [31] US 5,057,540.
- 35 [32] WO96/33739.
- [33] EP-A-0109942.
- [34] WO96/1171 1.
- [35] WO00/07621. [36] Barr et al. (1998) *Advanced Drug Delivery Reviews* 32:247-271.

- [37] Sjolander et al. (1998) *Advanced Drug Delivery Reviews* 32:321-338.
- [38] Niikura et al. (2002) *Virology* 293:273-280.
- [39] Lenz et al. (2001) *J Immunol* 166:5346-5355.
- [40] Pinto et al. (2003) *J Infect Dis* 188:327-338.
- 5 [41] Gerber et al. (2001) *J Virol* 75:4752-4760.
- [42] WO03/024480.
- [43] WO03/024481.
- [44] Gluck et al. (2002) *Vaccine* 20:B10-B16.
- [45] EP-A-0689454. 20
- 10 [46] Johnson et al. (1999) *Bioorg Med Chem Lett* 9:2273-2278.
- [47] Evans et al. (2003) *Expert Rev Vaccines* 2:219-229.
- [48] Meraldi et al. (2003) *Vaccine* 21:2485-2491.
- [49] Pajak et al. (2003) *Vaccine* 21:836-842.
- [50] Kandimalla et al. (2003) *Nucleic Acids Research* 31:2393-2400.
- 15 [51] WO02/26757.
- [52] WO99/62923.
- [53] Krieg (2003) *Nature Medicine* 9:831-835.
- [54] McCluskie et al. (2002) *FEMS Immunology and Medical Microbiology* 32:179-185.
- [55] WO98/401 00.
- 20 [56] US 6,207,646.
- [57] US 6,239,116.
- [58] US 6,429,199.
- [59] Kandimalla et al. (2003) *Biochemical Society Transactions* 31 (part 3):654-658.
- [60] Blackwell et al. (2003) *J Immunol* 170:4061-4068.
- 25 [61] Krieg (2002) *Trends Immunol* 23:64-65.
- [62] WO 1 /95935.
- [63] Kandimalla et al. (2003) *BBRC* 306:948-953.
- [64] Bhagat et al. (2003) *BBRC* 300:853-861.
- [65] WO03/035836. 40
- 30 [66] Schellack et al. (2006) *Vaccine* 24:5461-72.
- [67] WO95/1721 1.
- [68] WO98/42375.
- [69] Beignon et al. (2002) *Infect Immun* 70:3012-3019.
- [70] Pizza et al. (2001) *Vaccine* 19:2534-2541.
- 35 [71] Pizza et al. (2000) *Int J Med Microbiol* 290:455-461.
- [72] Scharon-Kersten et al. (2000) *Infect Immun* 68:5306-5313.
- [73] Ryan et al. (1999) *Infect Immun* 67:6270-6280.

- [74] Partidos et al. (1999) *Immunol Lett* 67:209-216.
- [75] Peppoloni et al. (2003) *Expert Rev Vaccines* 2:285-293.
- [76] Pine et al. (2002) *J Control Release* 85:263-270.
- [77] Tebbey et al. (2000) *Vaccine* 18:2723-34.
- 5 [78] Domenighini et al. (1995) *Mol Microbiol* 15:1165-1167.
- [79] WO99/40936.
- [80] WO99/44636. 55
- [81] Singh et al] (2001) *J Cont Release* 70:267-276.
- [82] WO99/27960.
- 10 [83] US 6,090,406. [84] US 5,916,588.
- [85] EP-A-0626169.
- [86] WO99/52549.
- [87] WO01 /21207.
- [88] WO01 /21152.
- 15 [89] Andrianov et al. (1998) *Biomaterials* 19:109-115.
- [90] Payne et al. (1998) *Adv Drug Delivery Review* 31:185-196.
- [91] Stanley (2002) *Clin Exp Dermatol* 27:571-577.
- [92] Jones (2003) *Curr Opin Investig Drugs* 4:214-218.
- [93] WO99/1 1241.
- 20 [94] WO94/00153.
- [95] WO98/57659.
- [96] Solicitudes de patente europea 0835318, 0735898 y 0761231.
- [97] WO99/24578.
- [98] WO99/36544.
- 25 [99] Costantino et al. (1992) *Vaccine* 10:691-698.
- [100] Costantino et al. (1999) *Vaccine* 17:1251-1263.
- [101] WO03/007985.
- [102] Watson (2000) *Pediatr Infect Dis J* 19:331-332.
- [103] Rubin (2000) *Pediatr Clin North Am* 47:269-285, v.
- 30 [104] Jedrzejas (2001) *Microbiol Mol Biol Rev* 65:187-207.
- [105] Bell (2000) *Pediatr Infect Dis J* 19:1187-1188.
- [106] Iwarson (1995) *APMIS* 103:321-326.
- [107] Gerlich et al. (1990) *Vaccine* 8 Suppl:S63-68 & 79-80.
- [108] *Vaccines* (1988) eds. Plotkin & Mortimer. ISBN 0-7216-1946-0.
- 35 [109] Del Giudice et al. (1998) *Molecular Aspects of Medicine* 19:1-70.
- [110] Gustafsson et al. (1996) *N. Engl. J. Med.* 334:349-355.
- [111] Rappuoli et al. (1991) *TIBTECH* 9:232-238.

- [112] Sutter et al. (2000) *Pediatr Clin North Am* 47:287-308.
- [113] Zimmerman & Spann (1999) *Am Fam Physician* 59:113-118, 125-126.
- [114] McMichael (2000) *Vaccine* 19 Suppl 1:S101-107.
- [115] Schuchat (1999) *Lancet* 353(9146):51-6.
- 5 [116] WO02/34771.
- [117] Dale (1999) *Infect Dis Clin North Am* 13:227-43, viii.
- [118] Ferretti et al. (2001) *PNAS USA* 98: 4658-4663.
- [119] Kuroda et al. (2001) *Lancet* 357(9264):1225-1240; see also pages 1218-1219.
- [120] Jones (2001) *Curr Opin Investig Drugs* 2:47-49.
- 10 [121] Ravenscroft et al. (1999) *Vaccine* 17:2802-2816.
- [122] WO03/080678.
- [123] *Research Disclosure*, 453077 (Jan 2002).
- [124] EP-A-0372501.
- [125] EP-A-0378881.
- 15 [126] EP-A-0427347.
- [127] WO93/17712.
- [128] WO94/03208. 45
- [129] WO98/58668.
- [130] EP-A-0471177.
- 20 [131] WO91/01146.
- [132] Falugi et al. (2001) *Eur J Immunol* 31:3816-3824.
- [133] Baraldo et al. (2004) *Infect Immun* 72(8):4884-7.
- [134] EP-A-0594610.
- [135] Ruan et al. (1990) *J Immunol* 145:3379-3384.
- 25 [136] WO00/56360.
- [137] Kuo et al. (1995) *Infect Immun* 63:2706-13.
- [138] Michon et al. (1998) *Vaccine*. 16:1732-41.
- [139] WO02/091998.
- [140] WO 1/72337.
- 30 [141] WO00/61761. [142] WO00/33882
- [143] Lees et al. (1996) *Vaccine* 14:190-198.
- [144] WO95/08348.
- [145] Patente US 4,882,317
- [146] Patente US 4,695,624
- 35 [147] Porro et al. (1985) *Mol Immunol* 22:907-919.s
- [148] EP-A-0208375
- [149] WO00/10599

- [150] Gever et al. *Med. Microbiol. Immunol*, 165: 171-288 (1979).
- [151] Patente US 4.057.685.
- [152] Patentes US 4.673.574; 4.761.283; 4.808.700.
- [153] Patente US 4.459.286.
- 5 [154] Patente US 4.965,338
- [155] Patente US 4,663.160.
- [156] Patente US 4.761.283
- [157] Patente US 4.356.170
- [158] WO02/09643.
- 10 [159] Katial et al. (2002) *Infect Immun* 70:702-707.
- [160] WO0 1/52885.
- [161] Patente europea 0301992.
- [162] Bjune et al. (1991) *Lancet* 338(8775):1093-1096.
- [163] Fukasawa et al. (1999) *Vaccine* 17:2951-2958.
- 15 [164] WO02/09746.
- [165] Rosenqvist et al. (1998) *Dev. Biol. Stand.* 92:323-333.
- [166] WO0 1/09350. 25
- [167] Patente europea 0449958.
- [168] EP-A-0996712.
- 20 [169] EP-A-0680512.
- [170] WO02/062378.
- [171] WO99/59625. 30
- [172] Patente US 6,180,111.
- [173] WO0 1/34642.
- 25 [174] WO03/051379.
- [175] Patente US 6.558.677.
- [176] WO2004/019977. 35
- [177] WO02/062380.
- [178] WO00/25811.
- 30 [179] Peeters et al. (1996) *Vaccine* 14:1008-1015.
- [180] Vermont et al. (2003) *Infect Immun* 71:1650-1655.
- [181] WO2006/081259. 40 [182] WO02/09643.
- [183] Katial et al. (2002) *Infect. Immun.* 70:702-707.
- [184] Patente US 6,180,111.
- 35 [185] WO0 1/34642.
- [186] WO2004/019977.
- [187] Patente europea 0011243.

- [188] Fredriksen et al. (1991) NIPH Ann. 14(2):67-80.
 [189] WOO 1/91788.
 [190] WO2005/004908.
 [191] WO98/56901.
 5 [192] Claassen et al. (1996) 14(10):1001-8.
 [193] WO99/1 0497.
 [194] Steeghs et al. (2001) The EMBO Journal 20:6937-6945.
 [195] WOO 1/52885.
 [196] WO00/25811.
 10 [197] WO2004/015099.
 [198] WOO 1/09350.
 [199] WO02/09746.
 [200] WO02/062378.
 [201] WO2004/014417.
 15 [202] WO2004/046177.
 [203] WO2004/094596

Nombres alternativos para secuencias en el listado de secuencias

SEQ ID NO:	Descripción	SEQ ID NO:	Descripción
1	fHBP, cepa MC58 - familia I	42	PATCH_12B
2	fHBP, cepa 961-5945 & 2996 - familia II	43	PATCH_12C
3	fHBP, cepa M1239 - familia III	44	PATCH_12D
4	LOOP2	45	PATCH_12E
5	PATCH_1	46	PATCH_12F
6	PATCH_2	47	PATCH_12G
7	PATCH_2S	48	PATCH_12H
8	PATCH_2T	49	PATCH_12I
9	PATCH_2FAT	50	PATCH_12L
10	PATCH_3	51	PATCH_12M
11	PATCH_5	52	PATCH_12N
12	PATCH_5bis	53	PATCH_13
13	PATCH_5tris	54	PATCH_13B
14	PATCH_5tetra	55	PATCH_13C
15	PATCH_5penta	56	PATCH_14
16	PATCH_8	57	PATCH_14B

ES 2 727 798 T3

SEQ ID NO:	Descripción	SEQ ID NO:	Descripción
17	PATCH_8B	58	PATCH_14C
18	PATCH_9	59	PATCH_14D
19	PATCH_9B	60	PATCH_15A
20	PATCH_9C	61	PATCH_15B
21	PATCH_9D	62	PATCH_16A
22	PATCH_9E	63	PATCH_16B
23	PATCH_10A	64	PATCH_16C
24	PATCH_10B	65	PATCH_16D
25	PATCH_10C	66	PATCH_16E
26	PATCH_10D	67	PATCH_16F
27	PATCH_10E	68	PATCH_16G
28	PATCH_10F	69	PATCH_17A
29	PATCH_10G	70	PATCH_17B
30	PATCH_10H	71	PATCH_17C
31	PATCH_1	72	PATCH_18A
32	PATCH_11B	73	PATCH_18B
33	PATCH_11C	74	PATCH_18C

34	PATCH_11D	75	PATCH_18D
35	PATCH_11E	76	NL096
36	PATCH_11 F	77 & 78	NL096_FULL
37	PATCH_11 G	79	Met-PATCH_9C
38	PATCH_11 H	80	Met-PATCH_10A
39	PATCH_11I	81	IC31
40	PATCH_11L	82	IC31
41	PATCH_12	83	aa 27-274 de la SEQ 1

LISTADO DE SECUENCIAS

<110> GlaxoSmithKline Biologicals SA

<120> **POLIPÉPTIDOS DE FHPP MENINGOCÓCICOS**

<130> VN52506D1 EP

<140> EP_

<141> 2009-02-20

<150> EP14200294.8

<151> 2009-02-20

<150> PCT/IB2009/005038

<151> 2009-02-20

<150> US 61/066711

<151> 2008-02-21

<160> 83

<170> SeqWin99, versión 1.02

<210> 1

<211> 274

<212> PRT

<213> Neisseria meningitidis

<400> 1

ES 2 727 798 T3

Met Asn Arg Thr Ala Phe Cys Cys Leu Ser Leu Thr Thr Ala Leu Ile
 1 5 10 15
 Leu Thr Ala Cys Ser Ser Gly Gly Gly Gly Val Ala Ala Asp Ile Gly
 20 25 30
 Ala Gly Leu Ala Asp Ala Leu Thr Ala Pro Leu Asp His Lys Asp Lys
 35 40 45
 Gly Leu Gln Ser Leu Thr Leu Asp Gln Ser Val Arg Lys Asn Glu Lys
 50 55 60
 Leu Lys Leu Ala Ala Gln Gly Ala Glu Lys Thr Tyr Gly Asn Gly Asp
 65 70 75 80
 Ser Leu Asn Thr Gly Lys Leu Lys Asn Asp Lys Val Ser Arg Phe Asp
 85 90 95
 Phe Ile Arg Gln Ile Glu Val Asp Gly Gln Leu Ile Thr Leu Glu Ser
 100 105 110
 Gly Glu Phe Gln Val Tyr Lys Gln Ser His Ser Ala Leu Thr Ala Phe
 115 120 125
 Gln Thr Glu Gln Ile Gln Asp Ser Glu His Ser Gly Lys Met Val Ala
 130 135 140
 Lys Arg Gln Phe Arg Ile Gly Asp Ile Ala Gly Glu His Thr Ser Phe
 145 150 155 160
 Asp Lys Leu Pro Glu Gly Gly Arg Ala Thr Tyr Arg Gly Thr Ala Phe
 165 170 175
 Gly Ser Asp Asp Ala Gly Gly Lys Leu Thr Tyr Thr Ile Asp Phe Ala
 180 185 190
 Ala Lys Gln Gly Asn Gly Lys Ile Glu His Leu Lys Ser Pro Glu Leu
 195 200 205
 Asn Val Asp Leu Ala Ala Ala Asp Ile Lys Pro Asp Gly Lys Arg His
 210 215 220
 Ala Val Ile Ser Gly Ser Val Leu Tyr Asn Gln Ala Glu Lys Gly Ser
 225 230 235 240
 Tyr Ser Leu Gly Ile Phe Gly Gly Lys Ala Gln Glu Val Ala Gly Ser
 245 250 255
 Ala Glu Val Lys Thr Val Asn Gly Ile Arg His Ile Gly Leu Ala Ala
 260 265 270

Lys Gln

<210> 2

<211> 273

<212> PRT

<213> Neisseria meningitidis

<400> 2

ES 2 727 798 T3

Met Asn Arg Thr Ala Phe Cys Cys Leu Ser Leu Thr Ala Ala Leu Ile
 1 5 10 15
 Leu Thr Ala Cys Ser Ser Gly Gly Gly Gly Val Ala Ala Asp Ile Gly
 20 25 30
 Ala Gly Leu Ala Asp Ala Leu Thr Ala Pro Leu Asp His Lys Asp Lys
 35 40 45
 Ser Leu Gln Ser Leu Thr Leu Asp Gln Ser Val Arg Lys Asn Glu Lys
 50 55 60
 Leu Lys Leu Ala Ala Gln Gly Ala Glu Lys Thr Tyr Gly Asn Gly Asp
 65 70 75 80
 Ser Leu Asn Thr Gly Lys Leu Lys Asn Asp Lys Val Ser Arg Phe Asp
 85 90 95
 Phe Ile Arg Gln Ile Glu Val Asp Gly Gln Leu Ile Thr Leu Glu Ser
 100 105 110
 Gly Glu Phe Gln Ile Tyr Lys Gln Asp His Ser Ala Val Val Ala Leu
 115 120 125
 Gln Ile Glu Lys Ile Asn Asn Pro Asp Lys Ile Asp Ser Leu Ile Asn
 130 135 140
 Gln Arg Ser Phe Leu Val Ser Gly Leu Gly Gly Glu His Thr Ala Phe
 145 150 155 160
 Asn Gln Leu Pro Asp Gly Lys Ala Glu Tyr His Gly Lys Ala Phe Ser
 165 170 175
 Ser Asp Asp Ala Gly Gly Lys Leu Thr Tyr Thr Ile Asp Phe Ala Ala
 180 185 190
 Lys Gln Gly His Gly Lys Ile Glu His Leu Lys Thr Pro Glu Gln Asn
 195 200 205
 Val Glu Leu Ala Ala Ala Glu Leu Lys Ala Asp Glu Lys Ser His Ala
 210 215 220
 Val Ile Leu Gly Asp Thr Arg Tyr Gly Ser Glu Glu Lys Gly Thr Tyr
 225 230 235 240
 His Leu Ala Leu Phe Gly Asp Arg Ala Gln Glu Ile Ala Gly Ser Ala
 245 250 255
 Thr Val Lys Ile Gly Glu Lys Val His Glu Ile Gly Ile Ala Gly Lys
 260 265 270

Gln

<210> 3

<211> 281

<212> PRT

<213> Neisseria meningitidis

<400> 3

ES 2 727 798 T3

Met Asn Arg Thr Ala Phe Cys Cys Leu Ser Leu Thr Thr Ala Leu Ile
 1 5 10 15
 Leu Thr Ala Cys Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Val
 20 25 30
 Ala Ala Asp Ile Gly Thr Gly Leu Ala Asp Ala Leu Thr Ala Pro Leu
 35 40 45
 Asp His Lys Asp Lys Gly Leu Lys Ser Leu Thr Leu Glu Asp Ser Ile
 50 55 60
 Pro Gln Asn Gly Thr Leu Thr Leu Ser Ala Gln Gly Ala Glu Lys Thr
 65 70 75 80
 Phe Lys Ala Gly Asp Lys Asp Asn Ser Leu Asn Thr Gly Lys Leu Lys
 85 90 95
 Asn Asp Lys Ile Ser Arg Phe Asp Phe Val Gln Lys Ile Glu Val Asp
 100 105 110
 Gly Gln Thr Ile Thr Leu Ala Ser Gly Glu Phe Gln Ile Tyr Lys Gln
 115 120 125
 Asn His Ser Ala Val Val Ala Leu Gln Ile Glu Lys Ile Asn Asn Pro
 130 135 140
 Asp Lys Thr Asp Ser Leu Ile Asn Gln Arg Ser Phe Leu Val Ser Gly
 145 150 155 160
 Leu Gly Gly Glu His Thr Ala Phe Asn Gln Leu Pro Gly Gly Lys Ala
 165 170 175
 Glu Tyr His Gly Lys Ala Phe Ser Ser Asp Asp Pro Asn Gly Arg Leu
 180 185 190
 His Tyr Ser Ile Asp Phe Thr Lys Lys Gln Gly Tyr Gly Arg Ile Glu
 195 200 205
 His Leu Lys Thr Leu Glu Gln Asn Val Glu Leu Ala Ala Ala Glu Leu
 210 215 220
 Lys Ala Asp Glu Lys Ser His Ala Val Ile Leu Gly Asp Thr Arg Tyr
 225 230 235 240
 Gly Ser Glu Glu Lys Gly Thr Tyr His Leu Ala Leu Phe Gly Asp Arg
 245 250 255
 Ala Gln Glu Ile Ala Gly Ser Ala Thr Val Lys Ile Gly Glu Lys Val
 260 265 270
 His Glu Ile Gly Ile Ala Gly Lys Gln
 275 280

<210> 4
 <211> 250
 <212> PRT
 <213> Neisseria meningitidis
 <400> 4

ES 2 727 798 T3

Val Ala Ala Asp Ile Gly Ala Gly Leu Ala Asp Ala Leu Thr Ala Pro
 1 5 10 15
 Leu Asp His Lys Asp Lys Gly Leu Gln Ser Leu Thr Leu Asp Gln Ser
 20 25 30
 Val Arg Lys Asn Glu Lys Leu Lys Leu Ala Ala Gln Gly Ala Glu Lys
 35 40 45
 Thr Tyr Gly Asn Gly Asp Ser Leu Asn Thr Gly Lys Leu Lys Asn Asp
 50 55 60
 Lys Val Ser Arg Phe Asp Phe Ile Arg Gln Ile Glu Val Asp Gly Gln
 65 70 75 80
 Leu Ile Thr Leu Glu Ser Gly Glu Phe Gln Val Tyr Lys Gln Ser His
 85 90 95
 Ser Ala Leu Thr Ala Phe Gln Thr Glu Gln Ile Asn Asn Pro Asp Lys
 100 105 110
 Ile Asp Ser Met Val Ala Lys Arg Gln Phe Arg Ile Gly Asp Ile Ala
 115 120 125
 Gly Glu His Thr Ser Phe Asp Gln Leu Pro Asp Gly Lys Arg Ala Thr
 130 135 140
 Tyr Arg Gly Thr Ala Phe Gly Ser Asp Asp Ala Gly Gly Lys Leu Thr
 145 150 155 160
 Tyr Thr Ile Asp Phe Ala Ala Lys Gln Gly Asn Gly Lys Ile Glu His
 165 170 175
 Leu Lys Ser Pro Glu Leu Asn Val Asp Leu Ala Ala Ala Asp Ile Lys
 180 185 190
 Pro Asp Gly Lys Arg His Ala Val Ile Ser Gly Ser Val Leu Tyr Asn
 195 200 205
 Gln Ala Glu Lys Gly Ser Tyr Ser Leu Gly Ile Phe Gly Gly Lys Ala
 210 215 220
 Gln Glu Val Ala Gly Ser Ala Glu Val Lys Thr Val Asn Gly Ile Arg
 225 230 235 240
 His Ile Gly Leu Ala Ala Lys Gln Leu Glu
 245 250

<210> 5
 <211> 248
 <212> PRT
 <213> Neisseria meningitidis
 <400> 5

ES 2 727 798 T3

Val Ala Ala Asp Ile Gly Ala Gly Leu Ala Asp Ala Leu Thr Ala Pro
 1 5 10 15
 Leu Asp His Lys Asp Lys Gly Leu Gln Ser Leu Thr Leu Asp Gln Ser
 20 25 30
 Val Arg Lys Asn Glu Lys Leu Lys Leu Ala Ala Gln Gly Ala Glu Lys
 35 40 45
 Thr Tyr Gly Asn Gly Asp Ser Leu Asn Thr Gly Lys Leu Lys Asn Asp
 50 55 60
 Lys Val Ser Arg Phe Asp Phe Ile Arg Gln Ile Glu Val Asp Gly Gln
 65 70 75 80
 Leu Ile Thr Leu Glu Ser Gly Glu Phe Gln Val Tyr Lys Gln Ser His
 85 90 95
 Ser Ala Leu Thr Ala Phe Gln Thr Glu Gln Ile Gln Asp Ser Glu His
 100 105 110
 Ser Gly Lys Met Val Ala Lys Arg Gln Phe Arg Ile Gly Asp Ile Ala
 115 120 125
 Gly Glu His Thr Ser Phe Asp Gln Leu Pro Asp Gly Lys Arg Ala Thr
 130 135 140
 Tyr Arg Gly Thr Ala Phe Gly Ser Asp Asp Ala Gly Gly Lys Leu Thr
 145 150 155 160
 Tyr Thr Ile Asp Phe Ala Ala Lys Gln Gly Asn Gly Lys Ile Glu His
 165 170 175
 Leu Lys Ser Pro Glu Leu Asn Val Asp Leu Ala Ala Ala Asp Ile Lys
 180 185 190
 Pro Asp Gly Lys Arg His Ala Val Ile Ser Gly Ser Val Leu Tyr Asn
 195 200 205
 Gln Ala Glu Lys Gly Ser Tyr Ser Leu Gly Ile Phe Gly Gly Lys Ala
 210 215 220
 Gln Glu Val Ala Gly Ser Ala Glu Val Lys Thr Val Asn Gly Ile Arg
 225 230 235 240
 His Ile Gly Leu Ala Ala Lys Gln
 245

<210> 6
 <211> 248
 <212> PRT
 <213> Neisseria meningitidis

<400> 6

ES 2 727 798 T3

Val Ala Ala Asp Ile Gly Ala Gly Leu Ala Asp Ala Leu Thr Ala Pro
 1 5 10 15
 Leu Asp His Lys Asp Lys Gly Leu Gln Ser Leu Thr Leu Asp Gln Ser
 20 25 30
 Val Arg Lys Asn Glu Lys Leu Lys Leu Ala Ala Gln Gly Ala Glu Lys
 35 40 45
 Thr Tyr Gly Asn Gly Asp Ser Leu Asn Thr Gly Lys Leu Lys Asn Asp
 50 55 60
 Lys Val Ser Arg Phe Asp Phe Ile Arg Gln Ile Glu Val Asp Gly Gln
 65 70 75 80
 Leu Ile Thr Leu Glu Ser Gly Glu Phe Gln Val Tyr Lys Gln Ser His
 85 90 95
 Ser Ala Leu Thr Ala Phe Gln Thr Glu Gln Ile Gln Asp Ser Glu His
 100 105 110
 Ser Gly Lys Met Val Ala Lys Arg Gln Phe Arg Ile Gly Asp Ile Ala
 115 120 125
 Gly Glu His Thr Ser Phe Asp Lys Leu Pro Glu Gly Gly Arg Ala Thr
 130 135 140
 Tyr Arg Gly Thr Ala Phe Gly Ser Asp Asp Ala Gly Gly Lys Leu Thr
 145 150 155 160
 Tyr Thr Ile Asp Phe Ala Ala Lys Gln Gly Asn Gly Arg Ile Glu His
 165 170 175
 Leu Lys Ser Pro Glu Leu Asn Val Glu Leu Ala Ala Ala Asp Ile Lys
 180 185 190
 Pro Asp Gly Lys Arg His Ala Val Ile Ser Gly Asp Val Arg Tyr Gly
 195 200 205
 Gly Glu Glu Lys Gly Ser Tyr Ser Leu Gly Ile Phe Gly Gly Lys Ala
 210 215 220
 Gln Glu Val Ala Gly Ser Ala Glu Val Lys Ile Arg Asn Gly Ile Arg
 225 230 235 240
 His Ile Gly Leu Ala Ala Lys Gln
 245

<210> 7
 <211> 250
 <212> PRT
 <213> Neisseria meningitidis

<400> 7

Val Ala Ala Asp Ile Gly Ala Gly Leu Ala Asp Ala Leu Thr Ala Pro
 1 5 10 15
 Leu Asp His Lys Asp Lys Gly Leu Gln Ser Leu Thr Leu Asp Gln Ser
 20 25 30

ES 2 727 798 T3

Val Arg Lys Asn Glu Lys Leu Lys Leu Ala Ala Gln Gly Ala Glu Lys
35 40 45

Thr Tyr Gly Asn Gly Asp Ser Leu Asn Thr Gly Lys Leu Lys Asn Asp
50 55 60

Lys Val Ser Arg Phe Asp Phe Ile Arg Gln Ile Glu Val Asp Gly Gln
65 70 75 80

Leu Ile Thr Leu Glu Ser Gly Glu Phe Gln Val Tyr Lys Gln Ser His
85 90 95

Ser Ala Leu Thr Ala Phe Gln Thr Glu Gln Ile Gln Asp Ser Glu His
100 105 110

Ser Gly Lys Met Val Ala Lys Arg Gln Phe Arg Ile Gly Asp Ile Ala
115 120 125

Gly Glu His Thr Ser Phe Asp Lys Leu Pro Glu Gly Gly Arg Ala Thr
130 135 140

Tyr Arg Gly Thr Ala Phe Gly Ser Asp Asp Ala Gly Gly Lys Leu Thr
145 150 155 160

Tyr Thr Ile Asp Phe Ala Ala Lys Gln Gly Asn Gly Arg Ile Glu His
165 170 175

Leu Lys Ser Pro Glu Leu Asn Val Glu Leu Ala Ser Ala Asp Ile Lys
180 185 190

Pro Asp Gly Lys Arg His Ala Val Ile Ser Gly Asp Val Arg Tyr Gly
195 200 205

Gly Glu Glu Lys Gly Ser Tyr Ser Leu Gly Ile Phe Gly Gly Lys Ala
210 215 220

Gln Glu Val Ala Gly Ser Ala Glu Val Lys Ile Arg Asn Gly Ile Arg
225 230 235 240

His Ile Gly Leu Ala Ala Lys Gln Leu Glu
245 250

<210> 8
<211> 248
<212> PRT
<213> Neisseria meningitidis
<400> 8

ES 2 727 798 T3

Val Ala Ala Asp Ile Gly Ala Gly Leu Ala Asp Ala Leu Thr Ala Pro
 1 5 10 15
 Leu Asp His Lys Asp Lys Gly Leu Gln Ser Leu Thr Leu Asp Gln Ser
 20 25 30
 Val Arg Lys Asn Glu Lys Leu Lys Leu Ala Ala Gln Gly Ala Glu Lys
 35 40 45
 Thr Tyr Gly Asn Gly Asp Ser Leu Asn Thr Gly Lys Leu Lys Asn Asp
 50 55 60
 Lys Val Ser Arg Phe Asp Phe Ile Arg Gln Ile Glu Val Asp Gly Gln
 65 70 75 80
 Leu Ile Thr Leu Glu Ser Gly Glu Phe Gln Val Tyr Lys Gln Ser His
 85 90 95
 Ser Ala Leu Thr Ala Phe Gln Thr Glu Gln Ile Gln Asp Ser Glu His
 100 105 110
 Ser Gly Lys Met Val Ala Lys Arg Gln Phe Arg Ile Gly Asp Ile Ala
 115 120 125
 Gly Glu His Thr Ser Phe Asp Lys Leu Pro Glu Gly Gly Arg Ala Thr
 130 135 140
 Tyr Arg Gly Thr Ala Phe Gly Ser Asp Asp Ala Gly Gly Lys Leu Thr
 145 150 155 160
 Tyr Thr Ile Asp Phe Ala Ala Lys Gln Gly Asn Gly Arg Ile Glu His
 165 170 175
 Leu Lys Ser Pro Glu Leu Asn Val Glu Leu Ala Thr Ala Asp Ile Lys
 180 185 190
 Pro Asp Gly Lys Arg His Ala Val Ile Ser Gly Asp Val Arg Tyr Gly
 195 200 205
 Gly Glu Glu Lys Gly Ser Tyr Ser Leu Gly Ile Phe Gly Gly Lys Ala
 210 215 220
 Gln Glu Val Ala Gly Ser Ala Glu Val Lys Ile Arg Asn Gly Ile Arg
 225 230 235 240
 His Ile Gly Leu Ala Ala Lys Gln
 245

<210> 9

<211> 248

<212> PRT

<213> Neisseria meningitidis

<400> 9

ES 2 727 798 T3

Val Ala Ala Asp Ile Gly Ala Gly Leu Ala Asp Ala Leu Thr Ala Pro
 1 5 10 15

Leu Asp His Lys Asp Lys Gly Leu Gln Ser Leu Thr Leu Asp Gln Ser
 20 25 30

Val Arg Lys Asn Glu Lys Leu Lys Leu Ala Ala Gln Gly Ala Glu Lys
 35 40 45

Thr Tyr Gly Asn Gly Asp Ser Leu Asn Thr Gly Lys Leu Lys Asn Asp
 50 55 60

Lys Val Ser Arg Phe Asp Phe Ile Arg Gln Ile Glu Val Asp Gly Gln
 65 70 75 80

Leu Ile Thr Leu Glu Ser Gly Glu Phe Gln Val Tyr Lys Gln Ser His
 85 90 95

Ser Ala Leu Thr Ala Phe Gln Thr Glu Gln Ile Gln Asp Ser Glu His
 100 105 110

Ser Gly Lys Met Val Ala Lys Arg Gln Phe Arg Ile Gly Asp Ile Ala
 115 120 125

Gly Glu His Thr Ser Phe Asp Lys Leu Pro Glu Gly Gly Arg Ala Thr
 130 135 140

Tyr Arg Gly Thr Ala Phe Gly Ser Asp Asp Ala Gly Gly Lys Leu Thr
 145 150 155 160

Tyr Thr Ile Asp Phe Ala Ala Lys Gln Gly Asn Gly Arg Ile Glu His
 165 170 175

Leu Lys Ser Pro Glu Leu Asn Val Glu Leu Ala Ser Ala Asp Ile Lys
 180 185 190

Pro Asp Gly Lys Arg His Ala Val Ile Ser Gly Asp Val Arg Tyr Gly
 195 200 205

Gly Glu Glu Lys Gly Thr Tyr Ser Leu Gly Ile Phe Gly Gly Lys Ala
 210 215 220

Gln Glu Val Ala Gly Ser Ala Thr Val Lys Ile Arg Asn Gly Ile His
 225 230 235 240

Glu Ile Gly Leu Ala Ala Lys Gln
 245

<210> 10
 <211> 248
 <212> PRT
 <213> Neisseria meningitidis
 <400> 10

ES 2 727 798 T3

Val Ala Ala Asp Ile Gly Ala Gly Leu Ala Asp Ala Leu Thr Ala Pro
 1 5 10 15
 Leu Asp His Lys Asp Lys Gly Leu Gln Ser Leu Thr Leu Asp Gln Ser
 20 25 30
 Val Arg Lys Asn Glu Lys Leu Lys Leu Ala Ala Gln Gly Ala Glu Lys
 35 40 45
 Thr Tyr Gly Asn Gly Asp Ser Leu Asn Thr Gly Lys Leu Lys Asn Asp
 50 55 60
 Lys Val Ser Arg Phe Asp Phe Ile Arg Gln Ile Glu Val Asp Gly Gln
 65 70 75 80
 Leu Ile Thr Leu Glu Ser Gly Glu Phe Gln Val Tyr Lys Gln Ser His
 85 90 95
 Ser Ala Leu Thr Ala Phe Gln Thr Glu Gln Ile Asn Asn Pro Asp Lys
 100 105 110
 Ile Asp Ser Met Val Ala Lys Arg Gln Phe Arg Ile Gly Asp Ile Ala
 115 120 125
 Gly Glu His Thr Ser Phe Asp Gln Leu Pro Asp Gly Lys Arg Ala Thr
 130 135 140
 Tyr Arg Gly Thr Ala Phe Gly Ser Asp Asp Ala Gly Gly Lys Leu Thr
 145 150 155 160
 Tyr Thr Ile Asp Phe Ala Ala Lys Gln Gly Asn Gly Arg Ile Glu His
 165 170 175
 Leu Lys Ser Pro Glu Leu Asn Val Glu Leu Ala Ser Ala Asp Ile Lys
 180 185 190
 Pro Asp Gly Lys Arg His Ala Val Ile Ser Gly Asp Val Arg Tyr Gly
 195 200 205
 Gly Glu Glu Lys Gly Thr Tyr Ser Leu Gly Ile Phe Gly Gly Lys Ala
 210 215 220
 Gln Glu Val Ala Gly Ser Ala Thr Val Lys Ile Arg Asn Gly Ile Arg
 225 230 235 240
 His Ile Gly Leu Ala Ala Lys Gln
 245

<210> 11
 <211> 248
 <212> PRT
 <213> Neisseria meningitidis
 <400> 11

ES 2 727 798 T3

Val Ala Ala Asp Ile Gly Ala Gly Leu Ala Asp Ala Leu Thr Ala Pro
 1 5 10 15
 Leu Asp His Lys Asp Lys Gly Leu Gln Ser Leu Thr Leu Asp Gln Ser
 20 25 30
 Val Arg Lys Asn Glu Lys Leu Lys Leu Ala Ala Gln Gly Ala Glu Lys
 35 40 45
 Thr Tyr Gly Asn Gly Asp Ser Leu Asn Thr Gly Lys Leu Lys Asn Asp
 50 55 60
 Lys Val Ser Arg Phe Asp Phe Ile Arg Gln Ile Glu Val Asp Gly Gln
 65 70 75 80
 Leu Ile Thr Leu Glu Ser Gly Glu Phe Gln Val Tyr Lys Gln Ser His
 85 90 95
 Ser Ala Leu Thr Ala Phe Gln Thr Glu Gln Ile Gln Asp Ser Glu His
 100 105 110
 Ile Asp Lys Met Val Ala Lys Arg Gln Phe Arg Ile Ser Gly Ile Ala
 115 120 125
 Gly Glu His Thr Ser Phe Asp Lys Leu Pro Glu Gly Gly Lys Ala Glu
 130 135 140
 Tyr His Gly Lys Ala Phe Gly Ser Asp Asp Pro Asn Gly Arg Leu His
 145 150 155 160
 Tyr Ser Ile Asp Phe Ala Ala Lys Gln Gly Asn Gly Arg Ile Glu His
 165 170 175
 Leu Lys Ser Pro Glu Leu Asn Val Glu Leu Ala Ser Ala Asp Ile Lys
 180 185 190
 Pro Asp Gly Lys Arg His Ala Val Ile Ser Gly Ser Val Leu Tyr Asn
 195 200 205
 Gln Ala Glu Lys Gly Ser Tyr Ser Leu Gly Ile Phe Gly Gly Lys Ala
 210 215 220
 Gln Glu Val Ala Gly Ser Ala Glu Val Lys Thr Val Asn Gly Ile Arg
 225 230 235 240
 His Ile Gly Leu Ala Ala Lys Gln
 245

<210> 12

<211> 248

<212> PRT

<213> Neisseria meningitidis

<400> 12

ES 2 727 798 T3

Val Ala Ala Asp Ile Gly Ala Gly Leu Ala Asp Ala Leu Thr Ala Pro
 1 5 10 15
 Leu Asp His Lys Asp Lys Gly Leu Gln Ser Leu Thr Leu Asp Gln Ser
 20 25 30
 Val Arg Lys Asn Glu Lys Leu Lys Leu Ala Ala Gln Gly Ala Glu Lys
 35 40 45
 Thr Tyr Gly Asn Gly Asp Ser Leu Asn Thr Gly Lys Leu Lys Asn Asp
 50 55 60
 Lys Val Ser Arg Phe Asp Phe Ile Arg Gln Ile Glu Val Asp Gly Gln
 65 70 75 80
 Leu Ile Thr Leu Glu Ser Gly Glu Phe Gln Val Tyr Lys Gln Ser His
 85 90 95
 Ser Ala Leu Thr Ala Phe Gln Thr Glu Gln Ile Gln Asp Ser Glu His
 100 105 110
 Thr Asp Lys Met Val Ala Lys Arg Gln Phe Arg Ile Ser Gly Ile Ala
 115 120 125
 Gly Glu His Thr Ser Phe Asp Lys Leu Pro Glu Gly Gly Lys Ala Glu
 130 135 140
 Tyr His Gly Lys Ala Phe Gly Ser Asp Asp Pro Asn Gly Arg Leu His
 145 150 155 160
 Tyr Thr Ile Asp Phe Ala Ala Lys Gln Gly Asn Gly Arg Ile Glu His
 165 170 175
 Leu Lys Ser Pro Glu Leu Asn Val Glu Leu Ala Ser Ala Asp Ile Lys
 180 185 190
 Pro Asp Gly Lys Arg His Ala Val Ile Ser Gly Ser Val Leu Tyr Asn
 195 200 205
 Gln Ala Glu Lys Gly Ser Tyr Ser Leu Gly Ile Phe Gly Gly Lys Ala
 210 215 220
 Gln Glu Val Ala Gly Ser Ala Glu Val Lys Thr Val Asn Gly Ile Arg
 225 230 235 240
 His Ile Gly Leu Ala Ala Lys Gln
 245

<210> 13
 <211> 248
 <212> PRT
 <213> Neisseria meningitidis
 <400> 13

ES 2 727 798 T3

Val Ala Ala Asp Ile Gly Ala Gly Leu Ala Asp Ala Leu Thr Ala Pro
1 5 10 15
Leu Asp His Lys Asp Lys Gly Leu Gln Ser Leu Thr Leu Asp Gln Ser
20 25 30
Val Arg Lys Asn Glu Lys Leu Lys Leu Ala Ala Gln Gly Ala Glu Lys
35 40 45
Thr Tyr Gly Asn Gly Asp Ser Leu Asn Thr Gly Lys Leu Lys Asn Asp
50 55 60
Lys Val Ser Arg Phe Asp Phe Ile Arg Gln Ile Glu Val Asp Gly Gln
65 70 75 80
Leu Ile Thr Leu Glu Ser Gly Glu Phe Gln Val Tyr Lys Gln Ser His
85 90 95
Ser Ala Leu Thr Ala Phe Gln Thr Glu Gln Ile Gln Asp Ser Glu His
100 105 110
Thr Asp Lys Met Val Ala Lys Arg Gln Phe Arg Ile Ser Gly Ile Ala
115 120 125
Gly Glu His Thr Ser Phe Asp Lys Leu Pro Glu Gly Gly Lys Ala Glu
130 135 140
Tyr His Gly Lys Ala Phe Gly Ser Asp Asp Pro Asn Gly Arg Leu His
145 150 155 160
Tyr Thr Ile Asp Phe Ala Ala Lys Gln Gly Tyr Gly Arg Ile Glu His
165 170 175
Leu Lys Ser Pro Glu Leu Asn Val Glu Leu Ala Ser Ala Asp Ile Lys
180 185 190
Pro Asp Gly Lys Arg His Ala Val Ile Ser Gly Ser Val Leu Tyr Asn
195 200 205
Gln Ala Glu Lys Gly Ser Tyr Ser Leu Gly Ile Phe Gly Gly Lys Ala
210 215 220
Gln Glu Val Ala Gly Ser Ala Glu Val Lys Thr Val Asn Gly Ile Arg
225 230 235 240
His Ile Gly Leu Ala Ala Lys Gln
245

<210> 14

<211> 248

<212> PRT

<213> Neisseria meningitidis

<400> 14

Val Ala Ala Asp Ile Gly Ala Gly Leu Ala Asp Ala Leu Thr Ala Pro
1 5 10 15
Leu Asp His Lys Asp Lys Gly Leu Gln Ser Leu Thr Leu Asp Gln Ser
20 25 30

ES 2 727 798 T3

Val Arg Lys Asn Glu Lys Leu Lys Leu Ala Ala Gln Gly Ala Glu Lys
 35 40 45

Thr Tyr Gly Asn Gly Asp Ser Leu Asn Thr Gly Lys Leu Lys Asn Asp
 50 55 60

Lys Val Ser Arg Phe Asp Phe Ile Arg Gln Ile Glu Val Asp Gly Gln
 65 70 75 80

Leu Ile Thr Leu Glu Ser Gly Glu Phe Gln Val Tyr Lys Gln Ser His
 85 90 95

Ser Ala Leu Thr Ala Phe Gln Thr Glu Gln Ile Gln Asp Ser Glu His
 100 105 110

Ile Asp Lys Met Val Ala Lys Arg Gln Phe Arg Ile Ser Gly Ile Ala
 115 120 125

Gly Glu His Thr Ser Phe Asp Lys Leu Pro Glu Gly Gly Lys Ala Glu
 130 135 140

Tyr His Gly Lys Ala Phe Gly Ser Asp Asp Pro Asn Gly Arg Leu His
 145 150 155 160

Tyr Ser Ile Asp Phe Ala Ala Lys Gln Gly Tyr Gly Arg Ile Glu His
 165 170 175

Leu Lys Ser Pro Glu Leu Asn Val Glu Leu Ala Ser Ala Asp Ile Lys
 180 185 190

Pro Asp Gly Lys Arg His Ala Val Ile Ser Gly Ser Val Leu Tyr Asn
 195 200 205

Gln Ala Glu Lys Gly Ser Tyr Ser Leu Gly Ile Phe Gly Gly Lys Ala
 210 215 220

Gln Glu Val Ala Gly Ser Ala Glu Val Lys Thr Val Asn Gly Ile Arg
 225 230 235 240

His Ile Gly Leu Ala Ala Lys Gln
 245

<210> 15

<211> 248

<212> PRT

<213> Neisseria meningitidis

<400> 15

ES 2 727 798 T3

Val Ala Ala Asp Ile Gly Ala Gly Leu Ala Asp Ala Leu Thr Ala Pro
 1 5 10 15
 Leu Asp His Lys Asp Lys Gly Leu Gln Ser Leu Thr Leu Asp Gln Ser
 20 25 30
 Val Arg Lys Asn Glu Lys Leu Lys Leu Ala Ala Gln Gly Ala Glu Lys
 35 40 45
 Thr Tyr Gly Asn Gly Asp Ser Leu Asn Thr Gly Lys Leu Lys Asn Asp
 50 55 60
 Lys Val Ser Arg Phe Asp Phe Ile Arg Gln Ile Glu Val Asp Gly Gln
 65 70 75 80
 Leu Ile Thr Leu Glu Ser Gly Glu Phe Gln Val Tyr Lys Gln Ser His
 85 90 95
 Ser Ala Leu Thr Ala Phe Gln Thr Glu Gln Ile Gln Asp Ser Glu His
 100 105 110
 Ile Asp Lys Met Val Ala Lys Arg Gln Phe Arg Ile Ser Gly Ile Ala
 115 120 125
 Gly Glu His Thr Ser Phe Asp Lys Leu Pro Glu Gly Gly Lys Ala Glu
 130 135 140
 Tyr His Gly Lys Ala Phe Gly Ser Asp Asp Ala Gly Gly Lys Leu Thr
 145 150 155 160
 Tyr Thr Ile Asp Phe Ala Ala Lys Gln Gly His Gly Arg Ile Glu His
 165 170 175
 Leu Lys Ser Pro Glu Leu Asn Val Glu Leu Ala Ala Ala Asp Ile Lys
 180 185 190
 Pro Asp Gly Lys Arg His Ala Val Ile Ser Gly Ser Val Leu Tyr Asn
 195 200 205
 Gln Ala Glu Lys Gly Ser Tyr Ser Leu Gly Ile Phe Gly Gly Lys Ala
 210 215 220
 Gln Glu Val Ala Gly Ser Ala Glu Val Lys Thr Val Asn Gly Ile Arg
 225 230 235 240
 His Ile Gly Leu Ala Ala Lys Gln
 245

<210> 16
 <211> 248
 <212> PRT
 <213> Neisseria meningitidis

<400> 16

ES 2 727 798 T3

Val Ala Ala Asp Ile Gly Ala Gly Leu Ala Asp Ala Leu Thr Ala Pro
 1 5 10 15
 Leu Asp His Lys Asp Lys Gly Leu Gln Ser Leu Thr Leu Asp Gln Ser
 20 25 30
 Val Arg Lys Asn Glu Lys Leu Lys Leu Ala Ala Gln Gly Ala Glu Lys
 35 40 45
 Thr Tyr Gly Asn Gly Asp Ser Leu Asn Thr Gly Lys Leu Lys Asn Asp
 50 55 60
 Lys Val Ser Arg Phe Asp Phe Ile Arg Gln Ile Glu Val Asp Gly Gln
 65 70 75 80
 Leu Ile Thr Leu Glu Ser Gly Glu Phe Gln Val Tyr Lys Gln Ser His
 85 90 95
 Ser Ala Leu Thr Ala Phe Gln Thr Glu Gln Ile Gln Asp Ser Glu His
 100 105 110
 Ser Gly Lys Met Val Ala Lys Arg Gln Phe Arg Ile Gly Asp Leu Gly
 115 120 125
 Gly Glu His Thr Ser Phe Asp Lys Leu Pro Glu Gly Gly Arg Ala Thr
 130 135 140
 Tyr Arg Gly Thr Ala Phe Gly Ser Asp Asp Ala Gly Gly Lys Leu Thr
 145 150 155 160
 Tyr Thr Ile Asp Phe Ala Ala Lys Gln Gly Asn Gly Lys Ile Glu His
 165 170 175
 Leu Lys Ser Pro Glu Leu Asn Val Asp Leu Ala Ser Ala Glu Ile Lys
 180 185 190
 Ala Asp Glu Lys Ser His Ala Val Ile Leu Gly Asp Val Arg Tyr Asn
 195 200 205
 Gln Ala Glu Lys Gly Thr Tyr Ser Leu Gly Ile Phe Gly Gly Lys Ala
 210 215 220
 Gln Glu Val Ala Gly Ser Ala Glu Val Lys Thr Val Asn Gly Ile Arg
 225 230 235 240
 His Ile Gly Leu Ala Ala Lys Gln
 245

<210> 17
 <211> 248
 <212> PRT
 <213> Neisseria meningitidis
 <400> 17

ES 2 727 798 T3

Val Ala Ala Asp Ile Gly Ala Gly Leu Ala Asp Ala Leu Thr Ala Pro
 1 5 10 15
 Leu Asp His Lys Asp Lys Gly Leu Gln Ser Leu Thr Leu Asp Gln Ser
 20 25 30
 Val Arg Lys Asn Glu Lys Leu Lys Leu Ala Ala Gln Gly Ala Glu Lys
 35 40 45
 Thr Tyr Gly Asn Gly Asp Ser Leu Asn Thr Gly Lys Leu Lys Asn Asp
 50 55 60
 Lys Val Ser Arg Phe Asp Phe Ile Arg Gln Ile Glu Val Asp Gly Gln
 65 70 75 80
 Leu Ile Thr Leu Glu Ser Gly Glu Phe Gln Val Tyr Lys Gln Ser His
 85 90 95
 Ser Ala Leu Thr Ala Phe Gln Thr Glu Gln Ile Gln Asp Ser Glu His
 100 105 110
 Ser Gly Lys Met Val Ala Lys Arg Gln Phe Arg Ile Gly Asp Leu Gly
 115 120 125
 Gly Glu His Thr Ser Phe Asp Lys Leu Pro Glu Gly Gly Arg Ala Thr
 130 135 140
 Tyr Arg Gly Thr Ala Phe Gly Ser Asp Asp Ala Gly Gly Lys Leu Thr
 145 150 155 160
 Tyr Thr Ile Asp Phe Ala Ala Lys Gln Gly Asn Gly Lys Ile Glu His
 165 170 175
 Leu Lys Ser Pro Glu Leu Asn Val Asp Leu Ala Ala Ala Glu Ile Lys
 180 185 190
 Ala Asp Glu Lys Ser His Ala Val Ile Leu Gly Asp Val Arg Tyr Asn
 195 200 205
 Gln Ala Glu Lys Gly Thr Tyr Ser Leu Gly Ile Phe Gly Gly Lys Ala
 210 215 220
 Gln Glu Val Ala Gly Ser Ala Glu Val Lys Thr Val Asn Gly Ile Arg
 225 230 235 240
 His Ile Gly Leu Ala Ala Lys Gln
 245

<210> 18
 <211> 248
 <212> PRT
 <213> Neisseria meningitidis

<400> 18

ES 2 727 798 T3

Val Ala Ala Asp Ile Gly Ala Gly Leu Ala Asp Ala Leu Thr Ala Pro
 1 5 10 15
 Leu Asp His Lys Asp Lys Gly Leu Gln Ser Leu Thr Leu Asp Gln Ser
 20 25 30
 Val Arg Lys Asn Glu Lys Leu Lys Leu Ala Ala Gln Gly Ala Glu Lys
 35 40 45
 Thr Tyr Gly Asn Gly Asp Ser Leu Asn Thr Gly Lys Leu Lys Asn Asp
 50 55 60
 Lys Val Ser Arg Phe Asp Phe Ile Arg Gln Ile Glu Val Asp Gly Gln
 65 70 75 80
 Leu Ile Thr Leu Glu Ser Gly Glu Phe Gln Val Tyr Lys Gln Ser His
 85 90 95
 Ser Ala Leu Thr Ala Phe Gln Thr Glu Gln Ile Gln Asp Ser Glu His
 100 105 110
 Ser Gly Lys Met Val Ala Lys Arg Gln Phe Arg Ile Gly Asp Ile Ala
 115 120 125
 Gly Glu His Thr Ser Phe Asp Lys Leu Pro Glu Gly Gly Arg Ala Thr
 130 135 140
 Tyr His Gly Lys Ala Phe Gly Ser Asp Asp Pro Asn Gly Arg Leu His
 145 150 155 160
 Tyr Ser Ile Asp Phe Ala Ala Lys Gln Gly Tyr Gly Arg Ile Glu His
 165 170 175
 Leu Lys Thr Pro Glu Gln Asn Val Asp Leu Ala Ala Ala Asp Ile Lys
 180 185 190
 Pro Asp Gly Lys Arg His Ala Val Ile Ser Gly Ser Val Leu Tyr Asn
 195 200 205
 Gln Ala Glu Lys Gly Ser Tyr Ser Leu Gly Ile Phe Gly Gly Lys Ala
 210 215 220
 Gln Glu Val Ala Gly Ser Ala Glu Val Lys Ile Arg Glu Gly Ile Arg
 225 230 235 240
 His Ile Gly Leu Ala Ala Lys Gln
 245

<210> 19
 <211> 248
 <212> PRT
 <213> Neisseria meningitidis

 <400> 19

ES 2 727 798 T3

Val Ala Ala Asp Ile Gly Ala Gly Leu Ala Asp Ala Leu Thr Ala Pro
 1 5 10 15
 Leu Asp His Lys Asp Lys Gly Leu Gln Ser Leu Thr Leu Asp Gln Ser
 20 25 30
 Val Arg Lys Asn Glu Lys Leu Lys Leu Ala Ala Gln Gly Ala Glu Lys
 35 40 45
 Thr Tyr Gly Asn Gly Asp Ser Leu Asn Thr Gly Lys Leu Lys Asn Asp
 50 55 60
 Lys Val Ser Arg Phe Asp Phe Ile Arg Gln Ile Glu Val Asp Gly Gln
 65 70 75 80
 Leu Ile Thr Leu Glu Ser Gly Glu Phe Gln Val Tyr Lys Gln Ser His
 85 90 95
 Ser Ala Leu Thr Ala Phe Gln Thr Glu Gln Ile Gln Asp Ser Glu His
 100 105 110
 Ser Gly Lys Met Val Ala Lys Arg Gln Phe Arg Ile Gly Asp Ile Ala
 115 120 125
 Gly Glu His Thr Ser Phe Asp Lys Leu Pro Glu Gly Gly Arg Ala Thr
 130 135 140
 Tyr His Gly Lys Ala Phe Gly Ser Asp Asp Ala Gly Gly Lys Leu Thr
 145 150 155 160
 Tyr Thr Ile Asp Phe Ala Ala Lys Gln Gly His Gly Arg Ile Glu His
 165 170 175
 Leu Lys Thr Pro Glu Gln Asn Val Asp Leu Ala Ala Ala Asp Ile Lys
 180 185 190
 Pro Asp Gly Lys Arg His Ala Val Ile Ser Gly Ser Val Leu Tyr Asn
 195 200 205
 Gln Ala Glu Lys Gly Ser Tyr Ser Leu Gly Ile Phe Gly Gly Lys Ala
 210 215 220
 Gln Glu Val Ala Gly Ser Ala Glu Val Lys Ile Gly Glu Gly Ile Arg
 225 230 235 240
 His Ile Gly Leu Ala Ala Lys Gln
 245

<210> 20

<211> 248

<212> PRT

<213> Neisseria meningitidis

<400> 20

ES 2 727 798 T3

Val Ala Ala Asp Ile Gly Ala Gly Leu Ala Asp Ala Leu Thr Ala Pro
 1 5 10 15
 Leu Asp His Lys Asp Lys Gly Leu Gln Ser Leu Thr Leu Asp Gln Ser
 20 25 30
 Val Arg Lys Asn Glu Lys Leu Lys Leu Ala Ala Gln Gly Ala Glu Lys
 35 40 45
 Thr Tyr Gly Asn Gly Asp Ser Leu Asn Thr Gly Lys Leu Lys Asn Asp
 50 55 60
 Lys Val Ser Arg Phe Asp Phe Ile Arg Gln Ile Glu Val Asp Gly Gln
 65 70 75 80
 Leu Ile Thr Leu Glu Ser Gly Glu Phe Gln Val Tyr Lys Gln Ser His
 85 90 95
 Ser Ala Leu Thr Ala Phe Gln Thr Glu Gln Ile Gln Asp Ser Glu His
 100 105 110
 Ser Gly Lys Met Val Ala Lys Arg Gln Phe Arg Ile Gly Asp Ile Ala
 115 120 125
 Gly Glu His Thr Ser Phe Asp Lys Leu Pro Glu Gly Gly Arg Ala Thr
 130 135 140
 Tyr His Gly Lys Ala Phe Gly Ser Asp Asp Pro Asn Gly Arg Leu His
 145 150 155 160
 Tyr Thr Ile Asp Phe Ala Ala Lys Gln Gly Tyr Gly Arg Ile Glu His
 165 170 175
 Leu Lys Thr Pro Glu Gln Asn Val Asp Leu Ala Ala Ala Asp Ile Lys
 180 185 190
 Pro Asp Gly Lys Arg His Ala Val Ile Ser Gly Ser Val Leu Tyr Asn
 195 200 205
 Gln Ala Glu Lys Gly Ser Tyr Ser Leu Gly Ile Phe Gly Gly Lys Ala
 210 215 220
 Gln Glu Val Ala Gly Ser Ala Glu Val Lys Ile Gly Glu Gly Ile Arg
 225 230 235 240
 His Ile Gly Leu Ala Ala Lys Gln
 245

<210> 21
 <211> 248
 <212> PRT
 <213> Neisseria meningitidis

<400> 21

Val Ala Ala Asp Ile Gly Ala Gly Leu Ala Asp Ala Leu Thr Ala Pro
 1 5 10 15
 Leu Asp His Lys Asp Lys Gly Leu Gln Ser Leu Thr Leu Asp Gln Ser
 20 25 30

ES 2 727 798 T3

Val Arg Lys Asn Glu Lys Leu Lys Leu Ala Ala Gln Gly Ala Glu Lys
 35 40 45

Thr Tyr Gly Asn Gly Asp Ser Leu Asn Thr Gly Lys Leu Lys Asn Asp
 50 55 60

Lys Val Ser Arg Phe Asp Phe Ile Arg Gln Ile Glu Val Asp Gly Gln
 65 70 75 80

Leu Ile Thr Leu Glu Ser Gly Glu Phe Gln Val Tyr Lys Gln Ser His
 85 90 95

Ser Ala Leu Thr Ala Phe Gln Thr Glu Gln Ile Gln Asp Ser Glu His
 100 105 110

Ser Gly Lys Met Val Ala Lys Arg Gln Phe Arg Ile Gly Asp Ile Ala
 115 120 125

Gly Glu His Thr Ser Phe Asp Lys Leu Pro Glu Gly Gly Arg Ala Thr
 130 135 140

Tyr His Gly Lys Ala Phe Gly Ser Asp Asp Ala Gly Gly Lys Leu Thr
 145 150 155 160

Tyr Thr Ile Asp Phe Ala Ala Lys Gln Gly His Gly Lys Ile Glu His
 165 170 175

Leu Lys Thr Pro Glu Gln Asn Val Asp Leu Ala Ala Ala Asp Ile Lys
 180 185 190

Pro Asp Gly Lys Arg His Ala Val Ile Ser Gly Ser Val Leu Tyr Asn
 195 200 205

Gln Ala Glu Lys Gly Ser Tyr Ser Leu Gly Ile Phe Gly Gly Lys Ala
 210 215 220

Gln Glu Val Ala Gly Ser Ala Glu Val Lys Ile Arg Glu Gly Ile Arg
 225 230 235 240

His Ile Gly Leu Ala Ala Lys Gln
 245

- <210> 22
- <211> 248
- <212> PRT
- <213> Neisseria meningitidis
- <400> 22

ES 2 727 798 T3

Val Ala Ala Asp Ile Gly Ala Gly Leu Ala Asp Ala Leu Thr Ala Pro
 1 5 10 15
 Leu Asp His Lys Asp Lys Gly Leu Gln Ser Leu Thr Leu Asp Gln Ser
 20 25 30
 Val Arg Lys Asn Glu Lys Leu Lys Leu Ala Ala Gln Gly Ala Glu Lys
 35 40 45
 Thr Tyr Gly Asn Gly Asp Ser Leu Asn Thr Gly Lys Leu Lys Asn Asp
 50 55 60
 Lys Val Ser Arg Phe Asp Phe Ile Arg Gln Ile Glu Val Asp Gly Gln
 65 70 75 80
 Leu Ile Thr Leu Glu Ser Gly Glu Phe Gln Val Tyr Lys Gln Ser His
 85 90 95
 Ser Ala Leu Thr Ala Phe Gln Thr Glu Gln Ile Gln Asp Ser Glu His
 100 105 110
 Ser Gly Lys Met Val Ala Lys Arg Gln Phe Arg Ile Gly Asp Ile Ala
 115 120 125
 Gly Glu His Thr Ser Phe Asp Lys Leu Pro Glu Gly Gly Arg Ala Thr
 130 135 140
 Tyr His Gly Lys Ala Phe Gly Ser Asp Asp Pro Asn Gly Arg Leu His
 145 150 155 160
 Tyr Thr Ile Asp Phe Ala Ala Lys Gln Gly Tyr Gly Arg Ile Glu His
 165 170 175
 Leu Lys Thr Pro Glu Gln Asn Val Asp Leu Ala Ala Ala Asp Ile Lys
 180 185 190
 Pro Asp Gly Lys Arg His Ala Val Ile Ser Gly Ser Val Leu Tyr Asn
 195 200 205
 Gln Ala Glu Lys Gly Ser Tyr Ser Leu Gly Ile Phe Gly Gly Lys Ala
 210 215 220
 Gln Glu Val Ala Gly Ser Ala Glu Val Lys Ile Arg Glu Gly Ile Arg
 225 230 235 240
 His Ile Gly Leu Ala Ala Lys Gln
 245

<210> 23

<211> 247

<212> PRT

<213> Neisseria meningitidis

<400> 23

ES 2 727 798 T3

Val Ala Ala Asp Ile Gly Ala Gly Leu Ala Asp Ala Leu Thr Ala Pro
1 5 10 15

Leu Asp His Lys Asp Lys Gly Leu Gln Ser Leu Thr Leu Asp Gln Ser
20 25 30

Val Arg Lys Asn Glu Lys Leu Lys Leu Ala Ala Gln Gly Ala Glu Lys
35 40 45

Thr Tyr Gly Asn Gly Asp Ser Leu Asn Thr Gly Lys Leu Lys Asn Asp
50 55 60

Lys Val Ser Arg Phe Asp Phe Ile Arg Gln Ile Glu Val Asp Gly Gln
65 70 75 80

Leu Ile Thr Leu Glu Ser Gly Glu Phe Gln Val Tyr Lys Gln Ser His
85 90 95

Ser Ala Leu Thr Ala Phe Gln Thr Glu Gln Ile Gln Asp Ser Glu His
100 105 110

Ser Gly Lys Met Val Ala Lys Arg Gln Phe Arg Ile Gly Asp Leu Gly
115 120 125

Gly Glu His Thr Ala Phe Asn Gln Leu Pro Asp Gly Lys Ala Glu Tyr
130 135 140

Arg Gly Thr Ala Phe Gly Ser Asp Asp Ala Gly Gly Lys Leu Thr Tyr
145 150 155 160

Thr Ile Asp Phe Thr Lys Lys Gln Gly Asn Gly Lys Ile Glu His Leu
165 170 175

Lys Ser Pro Glu Leu Asn Val Glu Leu Ala Ser Ala Glu Ile Lys Ala
180 185 190

Asp Gly Lys Ser His Ala Val Ile Leu Gly Asp Val Arg Tyr Gly Ser
195 200 205

Glu Glu Lys Gly Ser Tyr Ser Leu Gly Ile Phe Gly Gly Arg Ala Gln
210 215 220

Glu Val Ala Gly Ser Ala Glu Val Lys Thr Val Asn Gly Ile Arg His
225 230 235 240

Ile Gly Leu Ala Ala Lys Gln
245

<210> 24

<211> 247

<212> PRT

<213> Neisseria meningitidis

<400> 24

ES 2 727 798 T3

Val Ala Ala Asp Ile Gly Ala Gly Leu Ala Asp Ala Leu Thr Ala Pro
 1 5 10 15
 Leu Asp His Lys Asp Lys Gly Leu Gln Ser Leu Thr Leu Asp Gln Ser
 20 25 30
 Val Arg Lys Asn Glu Lys Leu Lys Leu Ala Ala Gln Gly Ala Glu Lys
 35 40 45
 Thr Tyr Gly Asn Gly Asp Ser Leu Asn Thr Gly Lys Leu Lys Asn Asp
 50 55 60
 Lys Val Ser Arg Phe Asp Phe Ile Arg Gln Ile Glu Val Asp Gly Gln
 65 70 75 80
 Leu Ile Thr Leu Glu Ser Gly Glu Phe Gln Val Tyr Lys Gln Ser His
 85 90 95
 Ser Ala Leu Thr Ala Phe Gln Thr Glu Gln Ile Gln Asp Ser Glu His
 100 105 110
 Ser Gly Lys Met Val Ala Lys Arg Gln Phe Arg Ile Gly Asp Leu Gly
 115 120 125
 Gly Glu His Thr Ala Phe Asn Gln Leu Pro Ser Gly Lys Ala Glu Tyr
 130 135 140
 Arg Gly Thr Ala Phe Gly Ser Asp Asp Ala Gly Gly Lys Leu Thr Tyr
 145 150 155 160
 Thr Ile Asp Phe Thr Lys Lys Gln Gly Asn Gly Lys Ile Glu His Leu
 165 170 175
 Lys Ser Pro Glu Leu Asn Val Glu Leu Ala Ser Ala Glu Ile Lys Ala
 180 185 190
 Asp Gly Lys Ser His Ala Val Ile Leu Gly Asp Val Arg Tyr Gly Gly
 195 200 205
 Glu Glu Lys Gly Ser Tyr Ser Leu Gly Ile Phe Gly Gly Arg Ala Gln
 210 215 220
 Glu Val Ala Gly Ser Ala Glu Val Lys Thr Val Asn Gly Ile Arg His
 225 230 235 240
 Ile Gly Leu Ala Ala Lys Gln
 245

<210> 25
 <211> 247
 <212> PRT
 <213> Neisseria meningitidis

<400> 25

ES 2 727 798 T3

Val Ala Ala Asp Ile Gly Ala Gly Leu Ala Asp Ala Leu Thr Ala Pro
 1 5 10 15
 Leu Asp His Lys Asp Lys Gly Leu Gln Ser Leu Thr Leu Asp Gln Ser
 20 25 30
 Val Arg Lys Asn Glu Lys Leu Lys Leu Ala Ala Gln Gly Ala Glu Lys
 35 40 45
 Thr Tyr Gly Asn Gly Asp Ser Leu Asn Thr Gly Lys Leu Lys Asn Asp
 50 55 60
 Lys Val Ser Arg Phe Asp Phe Ile Arg Gln Ile Glu Val Asp Gly Gln
 65 70 75 80
 Leu Ile Thr Leu Glu Ser Gly Glu Phe Gln Val Tyr Lys Gln Ser His
 85 90 95
 Ser Ala Leu Thr Ala Phe Gln Thr Glu Gln Ile Gln Asp Ser Glu His
 100 105 110
 Ser Gly Lys Met Val Ala Lys Arg Gln Phe Arg Ile Gly Asp Leu Gly
 115 120 125
 Gly Glu His Thr Ala Phe Asn Gln Leu Pro Ser Gly Lys Ala Glu Tyr
 130 135 140
 Arg Gly Thr Ala Phe Gly Ser Asp Asp Ala Gly Gly Lys Leu Thr Tyr
 145 150 155 160
 Thr Ile Asp Phe Ala Ala Lys Gln Gly Asn Gly Lys Ile Glu His Leu
 165 170 175
 Lys Ser Pro Glu Leu Asn Val Glu Leu Ala Ser Ala Glu Ile Lys Ala
 180 185 190
 Asp Gly Lys Ser His Ala Val Ile Leu Gly Asp Val Arg Tyr Gly Gly
 195 200 205
 Glu Glu Lys Gly Ser Tyr Ser Leu Gly Ile Phe Gly Gly Arg Ala Gln
 210 215 220
 Glu Val Ala Gly Ser Ala Glu Val Lys Thr Val Asn Gly Ile Arg His
 225 230 235 240
 Ile Gly Leu Ala Ala Lys Gln
 245

<210> 26
 <211> 247
 <212> PRT
 <213> Neisseria meningitidis

<400> 26

ES 2 727 798 T3

Val Ala Ala Asp Ile Gly Ala Gly Leu Ala Asp Ala Leu Thr Ala Pro
1 5 10 15

Leu Asp His Lys Asp Lys Gly Leu Gln Ser Leu Thr Leu Asp Gln Ser
20 25 30

Val Arg Lys Asn Glu Lys Leu Lys Leu Ala Ala Gln Gly Ala Glu Lys
35 40 45

Thr Tyr Gly Asn Gly Asp Ser Leu Asn Thr Gly Lys Leu Lys Asn Asp
50 55 60

Lys Val Ser Arg Phe Asp Phe Ile Arg Gln Ile Glu Val Asp Gly Gln
65 70 75 80

Leu Ile Thr Leu Glu Ser Gly Glu Phe Gln Val Tyr Lys Gln Ser His
85 90 95

Ser Ala Leu Thr Ala Phe Gln Thr Glu Gln Ile Gln Asp Ser Glu His
100 105 110

Ser Gly Lys Met Val Ala Lys Arg Gln Phe Arg Ile Gly Asp Leu Gly
115 120 125

Gly Glu His Thr Ala Phe Asn Gln Leu Pro Asp Gly Lys Ala Glu Tyr
130 135 140

Arg Gly Thr Ala Phe Gly Ser Asp Asp Ala Gly Gly Lys Leu Thr Tyr
145 150 155 160

Thr Ile Asp Phe Thr Lys Lys Gln Gly Asn Gly Lys Ile Glu His Leu
165 170 175

Lys Ser Pro Glu Leu Asn Val Glu Leu Ala Ala Ala Glu Ile Lys Ala
180 185 190

Asp Gly Lys Ser His Ala Val Ile Leu Gly Asp Val Arg Tyr Gly Ser
195 200 205

Glu Glu Lys Gly Ser Tyr Ser Leu Gly Ile Phe Gly Gly Arg Ala Gln
210 215 220

Glu Val Ala Gly Ser Ala Glu Val Lys Thr Val Asn Gly Ile Arg His
225 230 235 240

Ile Gly Leu Ala Ala Lys Gln
245

<210> 27
<211> 247
<212> PRT
<213> Neisseria meningitidis

<400> 27

ES 2 727 798 T3

Val Ala Ala Asp Ile Gly Ala Gly Leu Ala Asp Ala Leu Thr Ala Pro
 1 5 10 15
 Leu Asp His Lys Asp Lys Gly Leu Gln Ser Leu Thr Leu Asp Gln Ser
 20 25 30
 Val Arg Lys Asn Glu Lys Leu Lys Leu Ala Ala Gln Gly Ala Glu Lys
 35 40 45
 Thr Tyr Gly Asn Gly Asp Ser Leu Asn Thr Gly Lys Leu Lys Asn Asp
 50 55 60
 Lys Val Ser Arg Phe Asp Phe Ile Arg Gln Ile Glu Val Asp Gly Gln
 65 70 75 80
 Leu Ile Thr Leu Glu Ser Gly Glu Phe Gln Val Tyr Lys Gln Ser His
 85 90 95
 Ser Ala Leu Thr Ala Phe Gln Thr Glu Gln Ile Gln Asp Ser Glu His
 100 105 110
 Ser Gly Lys Met Val Ala Lys Arg Gln Phe Arg Ile Gly Asp Leu Gly
 115 120 125
 Gly Glu His Thr Ala Phe Asn Gln Leu Pro Asp Gly Lys Ala Glu Tyr
 130 135 140
 Arg Gly Thr Ala Phe Gly Ser Asp Asp Ala Gly Gly Lys Leu Thr Tyr
 145 150 155 160
 Thr Ile Asp Phe Thr Lys Lys Gln Gly Asn Gly Lys Ile Glu His Leu
 165 170 175
 Lys Ser Pro Glu Leu Asn Val Glu Leu Ala Ser Ala Glu Ile Lys Ala
 180 185 190
 Asp Gly Lys Ser His Ala Val Ile Leu Gly Asp Val Arg Tyr Gly Gly
 195 200 205
 Glu Glu Lys Gly Ser Tyr Ser Leu Gly Ile Phe Gly Gly Arg Ala Gln
 210 215 220
 Glu Val Ala Gly Ser Ala Glu Val Lys Thr Val Asn Gly Ile Arg His
 225 230 235 240
 Ile Gly Leu Ala Ala Lys Gln
 245

<210> 28

<211> 247

<212> PRT

<213> Neisseria meningitidis

<400> 28

Val Ala Ala Asp Ile Gly Ala Gly Leu Ala Asp Ala Leu Thr Ala Pro
 1 5 10 15
 Leu Asp His Lys Asp Lys Gly Leu Gln Ser Leu Thr Leu Asp Gln Ser
 20 25 30

ES 2 727 798 T3

Val Arg Lys Asn Glu Lys Leu Lys Leu Ala Ala Gln Gly Ala Glu Lys
35 40 45

Thr Tyr Gly Asn Gly Asp Ser Leu Asn Thr Gly Lys Leu Lys Asn Asp
50 55 60

Lys Val Ser Arg Phe Asp Phe Ile Arg Gln Ile Glu Val Asp Gly Gln
65 70 75 80

Leu Ile Thr Leu Glu Ser Gly Glu Phe Gln Val Tyr Lys Gln Ser His
85 90 95

Ser Ala Leu Thr Ala Phe Gln Thr Glu Gln Ile Gln Asp Ser Glu His
100 105 110

Ser Gly Lys Met Val Ala Lys Arg Gln Phe Arg Ile Gly Asp Leu Gly
115 120 125

Gly Glu His Thr Ala Phe Asn Gln Leu Pro Asp Gly Lys Ala Glu Tyr
130 135 140

Arg Gly Thr Ala Phe Gly Ser Asp Asp Ala Gly Gly Lys Leu Thr Tyr
145 150 155 160

Thr Ile Asp Phe Thr Asn Lys Gln Gly Asn Gly Lys Ile Glu His Leu
165 170 175

Lys Ser Pro Glu Leu Asn Val Glu Leu Ala Ser Ala Glu Ile Lys Ala
180 185 190

Asp Gly Lys Ser His Ala Val Ile Leu Gly Asp Val Arg Tyr Gly Ser
195 200 205

Glu Glu Lys Gly Ser Tyr Ser Leu Gly Ile Phe Gly Gly Arg Ala Gln
210 215 220

Glu Val Ala Gly Ser Ala Glu Val Lys Thr Val Asn Gly Ile Arg His
225 230 235 240

Ile Gly Leu Ala Ala Lys Gln
245

<210> 29
<211> 247
<212> PRT
<213> Neisseria meningitidis

<400> 29

ES 2 727 798 T3

Val Ala Ala Asp Ile Gly Ala Gly Leu Ala Asp Ala Leu Thr Ala Pro
 1 5 10 15
 Leu Asp His Lys Asp Lys Gly Leu Gln Ser Leu Thr Leu Asp Gln Ser
 20 25 30
 Val Arg Lys Asn Glu Lys Leu Lys Leu Ala Ala Gln Gly Ala Glu Lys
 35 40 45
 Thr Tyr Gly Asn Gly Asp Ser Leu Asn Thr Gly Lys Leu Lys Asn Asp
 50 55 60
 Lys Val Ser Arg Phe Asp Phe Ile Arg Gln Ile Glu Val Asp Gly Gln
 65 70 75 80
 Leu Ile Thr Leu Glu Ser Gly Glu Phe Gln Val Tyr Lys Gln Ser His
 85 90 95
 Ser Ala Leu Thr Ala Phe Gln Thr Glu Gln Ile Gln Asp Ser Glu His
 100 105 110
 Ser Gly Lys Met Val Ala Lys Arg Gln Phe Arg Ile Gly Asp Leu Gly
 115 120 125
 Gly Glu His Thr Ala Phe Asn Gln Leu Pro Gly Gly Lys Ala Glu Tyr
 130 135 140
 Arg Gly Thr Ala Phe Gly Ser Asp Asp Ala Gly Gly Lys Leu Thr Tyr
 145 150 155 160
 Thr Ile Asp Phe Ala Ala Lys Gln Gly Asn Gly Lys Ile Glu His Leu
 165 170 175
 Lys Ser Pro Glu Leu Asn Val Glu Leu Ala Ala Ala Glu Ile Lys Ala
 180 185 190
 Asp Gly Lys Ser His Ala Val Ile Leu Gly Asp Val Arg Tyr Gly Ser
 195 200 205
 Glu Glu Lys Gly Ser Tyr Ser Leu Gly Ile Phe Gly Gly Arg Ala Gln
 210 215 220
 Glu Val Ala Gly Ser Ala Glu Val Lys Thr Val Asn Gly Ile Arg His
 225 230 235 240
 Ile Gly Leu Ala Ala Lys Gln
 245

<210> 30
 <211> 247
 <212> PRT
 <213> Neisseria meningitidis
 <400> 30

ES 2 727 798 T3

Val Ala Ala Asp Ile Gly Ala Gly Leu Ala Asp Ala Leu Thr Ala Pro
 1 5 10 15
 Leu Asp His Lys Asp Lys Gly Leu Gln Ser Leu Thr Leu Asp Gln Ser
 20 25 30
 Val Arg Lys Asn Glu Lys Leu Lys Leu Ala Ala Gln Gly Ala Glu Lys
 35 40 45
 Thr Tyr Gly Asn Gly Asp Ser Leu Asn Thr Gly Lys Leu Lys Asn Asp
 50 55 60
 Lys Val Ser Arg Phe Asp Phe Ile Arg Gln Ile Glu Val Asp Gly Glu
 65 70 75 80
 Leu Ile Thr Leu Glu Ser Gly Glu Phe Gln Val Tyr Lys Gln Ser His
 85 90 95
 Ser Ala Leu Thr Ala Phe Gln Thr Glu Gln Ile Gln Asp Ser Glu His
 100 105 110
 Ser Gly Lys Met Val Ala Lys Arg Gln Phe Arg Ile Gly Asp Leu Glu
 115 120 125
 Gly Glu His Thr Ala Phe Asn Gln Leu Pro Gly Gly Lys Ala Glu Tyr
 130 135 140
 Arg Gly Thr Ala Phe Gly Ser Asp Asp Ala Gly Gly Lys Leu Thr Tyr
 145 150 155 160
 Thr Ile Asp Phe Thr Lys Lys Gln Gly Asn Gly Lys Ile Glu His Leu
 165 170 175
 Lys Ser Pro Glu Leu Asn Val Glu Leu Ala Ser Ala Glu Ile Lys Ala
 180 185 190
 Asp Gly Lys Ser His Ala Val Ile Leu Gly Asp Val Arg Tyr Gly Ser
 195 200 205
 Glu Glu Lys Gly Ser Tyr Ser Leu Gly Ile Phe Gly Gly Arg Ala Glu
 210 215 220
 Glu Val Ala Gly Ser Ala Glu Val Lys Thr Val Asn Gly Ile Arg His
 225 230 235 240
 Ile Gly Leu Ala Ala Lys Gln
 245

<210> 31
 <211> 248
 <212> PRT
 <213> Neisseria meningitidis

 <400> 31

ES 2 727 798 T3

Val Ala Ala Asp Ile Gly Ala Gly Leu Ala Asp Ala Leu Thr Ala Pro
 1 5 10 15

Leu Asp His Lys Asp Lys Gly Leu Gln Ser Leu Thr Leu Asp Gln Ser
 20 25 30

Val Arg Lys Asn Glu Lys Leu Lys Leu Ala Ala Gln Gly Ala Glu Lys
 35 40 45

Thr Tyr Gly Asn Gly Asp Ser Leu Asn Thr Gly Lys Leu Lys Asn Asp
 50 55 60

Lys Val Ser Arg Phe Asp Phe Ile Arg Gln Ile Glu Val Asp Gly Gln
 65 70 75 80

Leu Ile Thr Leu Glu Ser Gly Glu Phe Gln Val Tyr Lys Gln Ser His
 85 90 95

Ser Ala Leu Thr Ala Phe Gln Thr Glu Gln Ile Gln Asp Ser Glu His
 100 105 110

Ser Gly Lys Met Val Ala Lys Arg Gln Phe Arg Ile Gly Asp Ile Ala
 115 120 125

Gly Glu His Thr Ser Phe Asp Lys Leu Pro Glu Gly Gly Arg Ala Thr
 130 135 140

Tyr Arg Gly Thr Ala Phe Gly Ser Asp Asp Ala Gly Gly Lys Leu Thr
 145 150 155 160

Tyr Thr Ile Asp Phe Ala Ala Lys Gln Gly Asn Gly Lys Ile Glu His
 165 170 175

Leu Lys Thr Pro Glu Leu Asn Val Asp Leu Ala Ala Ala Asp Ile Lys
 180 185 190

Ala Asp Glu Lys Arg His Ala Val Ile Leu Gly Asp Val Leu Tyr Gly
 195 200 205

Ser Glu Glu Lys Gly Thr Tyr His Leu Gly Ile Phe Gly Gly Lys Ala
 210 215 220

Gln Glu Val Ala Gly Ser Ala Thr Val Lys Ile Gly Glu Lys Val His
 225 230 235 240

His Ile Gly Leu Ala Ala Lys Gln
 245

<210> 32
 <211> 248
 <212> PRT
 <213> Neisseria meningitidis
 <400> 32

ES 2 727 798 T3

Val Ala Ala Asp Ile Gly Ala Gly Leu Ala Asp Ala Leu Thr Ala Pro
 1 5 10 15
 Leu Asp His Lys Asp Lys Gly Leu Gln Ser Leu Thr Leu Asp Gln Ser
 20 25 30
 Val Arg Lys Asn Glu Lys Leu Lys Leu Ala Ala Gln Gly Ala Glu Lys
 35 40 45
 Thr Tyr Gly Asn Gly Asp Ser Leu Asn Thr Gly Lys Leu Lys Asn Asp
 50 55 60
 Lys Val Ser Arg Phe Asp Phe Ile Arg Gln Ile Glu Val Asp Gly Gln
 65 70 75 80
 Leu Ile Thr Leu Glu Ser Gly Glu Phe Gln Val Tyr Lys Gln Ser His
 85 90 95
 Ser Ala Leu Thr Ala Phe Gln Thr Glu Gln Ile Gln Asp Ser Glu His
 100 105 110
 Ser Gly Lys Met Val Ala Lys Arg Gln Phe Arg Ile Gly Asp Ile Ala
 115 120 125
 Gly Glu His Thr Ser Phe Asp Lys Leu Pro Glu Gly Gly Arg Ala Thr
 130 135 140
 Tyr Arg Gly Thr Ala Phe Gly Ser Asp Asp Ala Gly Gly Lys Leu Thr
 145 150 155 160
 Tyr Thr Ile Asp Phe Ala Ala Lys Gln Gly Asn Gly Lys Ile Glu His
 165 170 175
 Leu Lys Thr Pro Glu Leu Asn Val Asp Leu Ala Ala Ala Asp Ile Lys
 180 185 190
 Ala Asp Glu Lys Arg His Ala Val Ile Leu Gly Asp Val Leu Tyr Gly
 195 200 205
 Gly Glu Glu Lys Gly Thr Tyr His Leu Gly Ile Phe Gly Gly Lys Ala
 210 215 220
 Gln Glu Val Ala Gly Ser Ala Thr Val Lys Ile Gly Glu Lys Val His
 225 230 235 240
 His Ile Gly Leu Ala Ala Lys Gln
 245

<210> 33

<211> 248

<212> PRT

<213> Neisseria meningitidis

<400> 33

ES 2 727 798 T3

Val Ala Ala Asp Ile Gly Ala Gly Leu Ala Asp Ala Leu Thr Ala Pro
 1 5 10 15
 Leu Asp His Lys Asp Lys Gly Leu Gln Ser Leu Thr Leu Asp Gln Ser
 20 25 30
 Val Arg Lys Asn Glu Lys Leu Lys Leu Ala Ala Gln Gly Ala Glu Lys
 35 40 45
 Thr Tyr Gly Asn Gly Asp Ser Leu Asn Thr Gly Lys Leu Lys Asn Asp
 50 55 60
 Lys Val Ser Arg Phe Asp Phe Ile Arg Gln Ile Glu Val Asp Gly Gln
 65 70 75 80
 Leu Ile Thr Leu Glu Ser Gly Glu Phe Gln Val Tyr Lys Gln Ser His
 85 90 95
 Ser Ala Leu Thr Ala Phe Gln Thr Glu Gln Ile Gln Asp Ser Glu His
 100 105 110
 Ser Gly Lys Met Val Ala Lys Arg Gln Phe Arg Ile Gly Asp Ile Ala
 115 120 125
 Gly Glu His Thr Ser Phe Asp Lys Leu Pro Glu Gly Gly Arg Ala Thr
 130 135 140
 Tyr Arg Gly Thr Ala Phe Gly Ser Asp Asp Ala Gly Gly Lys Leu Thr
 145 150 155 160
 Tyr Thr Ile Asp Phe Ala Ala Lys Gln Gly Asn Gly Lys Ile Glu His
 165 170 175
 Leu Lys Thr Pro Glu Leu Asn Val Asp Leu Ala Ala Ala Asp Ile Lys
 180 185 190
 Ala Asp Glu Lys Arg His Ala Val Ile Leu Gly Asp Val Arg Tyr Gly
 195 200 205
 Gly Glu Glu Lys Gly Thr Tyr His Leu Gly Ile Phe Gly Gly Lys Ala
 210 215 220
 Gln Glu Val Ala Gly Ser Ala Thr Val Lys Ile Arg Glu Lys Val His
 225 230 235 240
 His Ile Gly Leu Ala Ala Lys Gln
 245

<210> 34

<211> 248

<212> PRT

<213> Neisseria meningitidis

<400> 34

ES 2 727 798 T3

Val Ala Ala Asp Ile Gly Ala Gly Leu Ala Asp Ala Leu Thr Ala Pro
 1 5 10 15
 Leu Asp His Lys Asp Lys Gly Leu Gln Ser Leu Thr Leu Asp Gln Ser
 20 25 30
 Val Arg Lys Asn Glu Lys Leu Lys Leu Ala Ala Gln Gly Ala Glu Lys
 35 40 45
 Thr Tyr Gly Asn Gly Asp Ser Leu Asn Thr Gly Lys Leu Lys Asn Asp
 50 55 60
 Lys Val Ser Arg Phe Asp Phe Ile Arg Gln Ile Glu Val Asp Gly Gln
 65 70 75 80
 Leu Ile Thr Leu Glu Ser Gly Glu Phe Gln Val Tyr Lys Gln Ser His
 85 90 95
 Ser Ala Leu Thr Ala Phe Gln Thr Glu Gln Ile Gln Asp Ser Glu His
 100 105 110
 Ser Gly Lys Met Val Ala Lys Arg Gln Phe Arg Ile Gly Asp Ile Ala
 115 120 125
 Gly Glu His Thr Ser Phe Asp Lys Leu Pro Glu Gly Gly Arg Ala Thr
 130 135 140
 Tyr Arg Gly Thr Ala Phe Gly Phe Asp Asp Ala Gly Gly Lys Leu Thr
 145 150 155 160
 Tyr Thr Ile Asp Phe Ala Ala Lys Gln Gly Asn Gly Lys Ile Glu His
 165 170 175
 Leu Lys Thr Pro Glu Leu Asn Val Asp Leu Ala Ala Ala Asp Ile Lys
 180 185 190
 Ala Asp Glu Lys Arg His Ala Val Ile Leu Gly Asp Val Arg Tyr Gly
 195 200 205
 Gly Glu Glu Lys Gly Thr Tyr His Leu Gly Ile Phe Gly Gly Lys Ala
 210 215 220
 Gln Glu Val Ala Gly Ser Ala Thr Val Lys Ile Arg Glu Lys Val His
 225 230 235 240
 His Ile Gly Leu Ala Ala Lys Gln
 245

<210> 35
 <211> 248
 <212> PRT
 <213> Neisseria meningitidis

<400> 35

Val Ala Ala Asp Ile Gly Ala Gly Leu Ala Asp Ala Leu Thr Ala Pro
 1 5 10 15
 Leu Asp His Lys Asp Lys Gly Leu Gln Ser Leu Thr Leu Asp Gln Ser
 20 25 30

ES 2 727 798 T3

Val Arg Lys Asn Glu Lys Leu Lys Leu Ala Ala Gln Gly Ala Glu Lys
 35 40 45

Thr Tyr Gly Asn Gly Asp Ser Leu Asn Thr Gly Lys Leu Lys Asn Asp
 50 55 60

Lys Val Ser Arg Phe Asp Phe Ile Arg Gln Ile Glu Val Asp Gly Gln
 65 70 75 80

Leu Ile Thr Leu Glu Ser Gly Glu Phe Gln Val Tyr Lys Gln Ser His
 85 90 95

Ser Ala Leu Thr Ala Phe Gln Thr Glu Gln Ile Gln Asp Ser Glu His
 100 105 110

Ser Gly Lys Met Val Ala Lys Arg Gln Phe Arg Ile Gly Asp Ile Ala
 115 120 125

Gly Glu His Thr Ser Phe Asp Lys Leu Pro Glu Gly Gly Arg Ala Thr
 130 135 140

Tyr Arg Gly Thr Ala Phe Gly Ser Asp Asp Ala Gly Gly Lys Leu Thr
 145 150 155 160

Tyr Thr Ile Asp Phe Ala Ala Lys Gln Gly Asn Gly Lys Ile Glu His
 165 170 175

Leu Lys Thr Pro Glu Leu Asn Val Asp Leu Ala Ala Ala Asp Ile Lys
 180 185 190

Ala Asp Glu Lys Arg His Ala Val Ile Leu Gly Asp Val Arg Tyr Gly
 195 200 205

Ser Glu Glu Lys Gly Thr Tyr His Leu Gly Ile Phe Gly Gly Lys Ala
 210 215 220

Gln Glu Val Ala Gly Ser Ala Thr Val Lys Ile Arg Glu Lys Val His
 225 230 235 240

His Ile Gly Leu Ala Ala Lys Gln
 245

<210> 36

<211> 248

<212> PRT

<213> Neisseria meningitidis

<400> 36

ES 2 727 798 T3

Val Ala Ala Asp Ile Gly Ala Gly Leu Ala Asp Ala Leu Thr Ala Pro
 1 5 10 15
 Leu Asp His Lys Asp Lys Gly Leu Gln Ser Leu Thr Leu Asp Gln Ser
 20 25 30
 Val Arg Lys Asn Glu Lys Leu Lys Leu Ala Ala Gln Gly Ala Glu Lys
 35 40 45
 Thr Tyr Gly Asn Gly Asp Ser Leu Asn Thr Gly Lys Leu Lys Asn Asp
 50 55 60
 Lys Val Ser Arg Phe Asp Phe Ile Arg Gln Ile Glu Val Asp Gly Gln
 65 70 75 80
 Leu Ile Thr Leu Glu Ser Gly Glu Phe Gln Val Tyr Lys Gln Ser His
 85 90 95
 Ser Ala Leu Thr Ala Phe Gln Thr Glu Gln Ile Asn Asn Pro Asp Lys
 100 105 110
 Ser Gly Lys Met Val Ala Lys Arg Gln Phe Arg Ile Gly Asp Ile Ala
 115 120 125
 Gly Glu His Thr Ser Phe Asp Lys Leu Pro Glu Gly Gly Arg Ala Thr
 130 135 140
 Tyr Arg Gly Thr Ala Phe Gly Ser Asp Asp Ala Gly Gly Lys Leu Thr
 145 150 155 160
 Tyr Thr Ile Asp Phe Ala Ala Lys Gln Gly Asn Gly Lys Ile Glu His
 165 170 175
 Leu Lys Thr Pro Glu Leu Asn Val Asp Leu Ala Ala Ala Asp Ile Lys
 180 185 190
 Ala Asp Glu Lys Arg His Ala Val Ile Leu Gly Asp Val Arg Tyr Gly
 195 200 205
 Ser Glu Glu Lys Gly Thr Tyr His Leu Gly Ile Phe Gly Gly Lys Ala
 210 215 220
 Gln Glu Val Ala Gly Ser Ala Thr Val Lys Ile Gly Glu Lys Val His
 225 230 235 240
 His Ile Gly Leu Ala Ala Lys Gln
 245

<210> 37

<211> 248

<212> PRT

<213> Neisseria meningitidis

<400> 37

ES 2 727 798 T3

Val Ala Ala Asp Ile Gly Ala Gly Leu Ala Asp Ala Leu Thr Ala Pro
 1 5 10 15
 Leu Asp His Lys Asp Lys Gly Leu Gln Ser Leu Thr Leu Asp Gln Ser
 20 25 30
 Val Arg Lys Asn Glu Lys Leu Lys Leu Ala Ala Gln Gly Ala Glu Lys
 35 40 45
 Thr Tyr Gly Asn Gly Asp Ser Leu Asn Thr Gly Lys Leu Lys Asn Asp
 50 55 60
 Lys Val Ser Arg Phe Asp Phe Ile Arg Gln Ile Glu Val Asp Gly Gln
 65 70 75 80
 Leu Ile Thr Leu Glu Ser Gly Glu Phe Gln Val Tyr Lys Gln Ser His
 85 90 95
 Ser Ala Leu Thr Ala Phe Gln Thr Glu Gln Ile Asn Asn Pro Asp Lys
 100 105 110
 Ser Gly Lys Met Val Ala Lys Arg Gln Phe Arg Ile Gly Asp Ile Ala
 115 120 125
 Gly Glu His Thr Ser Phe Asp Lys Leu Pro Glu Gly Gly Arg Ala Thr
 130 135 140
 Tyr Arg Gly Thr Ala Phe Gly Ser Asp Asp Ala Gly Gly Lys Leu Thr
 145 150 155 160
 Tyr Thr Ile Asp Phe Ala Ala Lys Gln Gly Asn Gly Lys Ile Glu His
 165 170 175
 Leu Lys Thr Pro Glu Leu Asn Val Asp Leu Ala Ala Ala Asp Ile Lys
 180 185 190
 Ala Asp Glu Lys Arg His Ala Val Ile Leu Gly Asp Val Arg Tyr Gly
 195 200 205
 Gly Glu Glu Lys Gly Thr Tyr His Leu Gly Ile Phe Gly Gly Lys Ala
 210 215 220
 Gln Glu Val Ala Gly Ser Ala Thr Val Lys Ile Gly Glu Lys Val His
 225 230 235 240
 His Ile Gly Leu Ala Ala Lys Gln
 245

<210> 38
 <211> 248
 <212> PRT
 <213> Neisseria meningitidis

<400> 38

ES 2 727 798 T3

Val Ala Ala Asp Ile Gly Ala Gly Leu Ala Asp Ala Leu Thr Ala Pro
 1 5 10 15
 Leu Asp His Lys Asp Lys Gly Leu Gln Ser Leu Thr Leu Asp Gln Ser
 20 25 30
 Val Arg Lys Asn Glu Lys Leu Lys Leu Ala Ala Gln Gly Ala Glu Lys
 35 40 45
 Thr Tyr Gly Asn Gly Asp Ser Leu Asn Thr Gly Lys Leu Lys Asn Asp
 50 55 60
 Lys Val Ser Arg Phe Asp Phe Ile Arg Gln Ile Glu Val Asp Gly Gln
 65 70 75 80
 Leu Ile Thr Leu Glu Ser Gly Glu Phe Gln Val Tyr Lys Gln Ser His
 85 90 95
 Ser Ala Leu Thr Ala Phe Gln Thr Glu Gln Ile Asn Asn Pro Asp Lys
 100 105 110
 Ser Gly Lys Met Val Ala Lys Arg Gln Phe Arg Ile Gly Asp Ile Ala
 115 120 125
 Gly Glu His Thr Ser Phe Asp Lys Leu Pro Glu Gly Gly Arg Ala Thr
 130 135 140
 Tyr Arg Gly Thr Ala Phe Gly Ser Asp Asp Ala Gly Gly Lys Leu Thr
 145 150 155 160
 Tyr Thr Ile Asp Phe Ala Ala Lys Gln Gly Asn Gly Lys Ile Glu His
 165 170 175
 Leu Lys Thr Pro Glu Leu Asn Val Asp Leu Ala Ala Ala Asp Ile Lys
 180 185 190
 Ala Asp Glu Lys Arg His Ala Val Ile Leu Gly Asp Val Arg Tyr Gly
 195 200 205
 Gly Glu Glu Lys Gly Thr Tyr His Leu Gly Ile Phe Gly Gly Lys Ala
 210 215 220
 Gln Glu Val Ala Gly Ser Ala Thr Val Lys Ile Arg Glu Lys Val His
 225 230 235 240
 His Ile Gly Leu Ala Ala Lys Gln
 245

<210> 39
 <211> 248
 <212> PRT
 <213> Neisseria meningitidis

<400> 39

ES 2 727 798 T3

Val Ala Ala Asp Ile Gly Ala Gly Leu Ala Asp Ala Leu Thr Ala Pro
 1 5 10 15
 Leu Asp His Lys Asp Lys Gly Leu Gln Ser Leu Thr Leu Asp Gln Ser
 20 25 30
 Val Arg Lys Asn Glu Lys Leu Lys Leu Ala Ala Gln Gly Ala Glu Lys
 35 40 45
 Thr Tyr Gly Asn Gly Asp Ser Leu Asn Thr Gly Lys Leu Lys Asn Asp
 50 55 60
 Lys Val Ser Arg Phe Asp Phe Ile Arg Gln Ile Glu Val Asp Gly Gln
 65 70 75 80
 Leu Ile Thr Leu Glu Ser Gly Glu Phe Gln Val Tyr Lys Gln Ser His
 85 90 95
 Ser Ala Leu Thr Ala Phe Gln Thr Glu Gln Ile Asn Asn Pro Asp Lys
 100 105 110
 Ser Gly Lys Met Val Ala Lys Arg Gln Phe Arg Ile Gly Asp Ile Ala
 115 120 125
 Gly Glu His Thr Ser Phe Asp Lys Leu Pro Glu Gly Gly Arg Ala Thr
 130 135 140
 Tyr Arg Gly Thr Ala Phe Gly Phe Asp Asp Ala Gly Gly Lys Leu Thr
 145 150 155 160
 Tyr Thr Ile Asp Phe Ala Ala Lys Gln Gly Asn Gly Lys Ile Glu His
 165 170 175
 Leu Lys Thr Pro Glu Leu Asn Val Asp Leu Ala Ala Ala Asp Ile Lys
 180 185 190
 Ala Asp Glu Lys Arg His Ala Val Ile Leu Gly Asp Val Arg Tyr Gly
 195 200 205
 Gly Glu Glu Lys Gly Thr Tyr His Leu Gly Ile Phe Gly Gly Lys Ala
 210 215 220
 Gln Glu Val Ala Gly Ser Ala Thr Val Lys Ile Arg Glu Lys Val His
 225 230 235 240
 His Ile Gly Leu Ala Ala Lys Gln
 245

<210> 40

<211> 248

<212> PRT

<213> Neisseria meningitidis

<400> 40

ES 2 727 798 T3

Val Ala Ala Asp Ile Gly Ala Gly Leu Ala Asp Ala Leu Thr Ala Pro
 1 5 10 15
 Leu Asp His Lys Asp Lys Gly Leu Gln Ser Leu Thr Leu Asp Gln Ser
 20 25 30
 Val Arg Lys Asn Glu Lys Leu Lys Leu Ala Ala Gln Gly Ala Glu Lys
 35 40 45
 Thr Tyr Gly Asn Gly Asp Ser Leu Asn Thr Gly Lys Leu Lys Asn Asp
 50 55 60
 Lys Val Ser Arg Phe Asp Phe Ile Arg Gln Ile Glu Val Asp Gly Gln
 65 70 75 80
 Leu Ile Thr Leu Glu Ser Gly Glu Phe Gln Val Tyr Lys Gln Ser His
 85 90 95
 Ser Ala Leu Thr Ala Phe Gln Thr Glu Gln Ile Asn Asn Pro Asp Lys
 100 105 110
 Ser Gly Lys Met Val Ala Lys Arg Gln Phe Arg Ile Gly Asp Ile Ala
 115 120 125
 Gly Glu His Thr Ser Phe Asp Lys Leu Pro Glu Gly Gly Arg Ala Thr
 130 135 140
 Tyr Arg Gly Thr Ala Phe Gly Ser Asp Asp Ala Gly Gly Lys Leu Thr
 145 150 155 160
 Tyr Thr Ile Asp Phe Ala Ala Lys Gln Gly Asn Gly Lys Ile Glu His
 165 170 175
 Leu Lys Thr Pro Glu Leu Asn Val Asp Leu Ala Ala Ala Asp Ile Lys
 180 185 190
 Ala Asp Glu Lys Arg His Ala Val Ile Leu Gly Asp Val Arg Tyr Gly
 195 200 205
 Ser Glu Glu Lys Gly Thr Tyr His Leu Gly Ile Phe Gly Gly Lys Ala
 210 215 220
 Gln Glu Val Ala Gly Ser Ala Thr Val Lys Ile Arg Glu Lys Val His
 225 230 235 240
 His Ile Gly Leu Ala Ala Lys Gln
 245

<210> 41

<211> 247

<212> PRT

<213> Neisseria meningitidis

<400> 41

ES 2 727 798 T3

Val Ala Ala Asp Ile Gly Ala Gly Leu Ala Asp Ala Leu Thr Ala Pro
1 5 10 15
Leu Asp His Lys Asp Lys Gly Leu Gln Ser Leu Thr Leu Asp Gln Ser
20 25 30
Val Arg Lys Asn Glu Lys Leu Lys Leu Ala Ala Gln Gly Ala Glu Lys
35 40 45
Thr Tyr Gly Asn Gly Asp Ser Leu Asn Thr Gly Lys Leu Lys Asn Asp
50 55 60
Lys Val Ser Arg Phe Asp Phe Ile Arg Gln Ile Glu Val Asp Gly Gln
65 70 75 80
Leu Ile Thr Leu Glu Ser Gly Glu Phe Gln Val Tyr Lys Gln Ser His
85 90 95
Ser Ala Leu Thr Ala Phe Gln Thr Glu Gln Ile Gln Asp Ser Glu His
100 105 110
Ser Gly Lys Met Val Ala Lys Arg Gln Phe Arg Ile Gly Asp Leu Gly
115 120 125
Gly Glu His Thr Ala Phe Asn Gln Leu Pro Asp Gly Lys Ala Glu Tyr
130 135 140
His Gly Thr Ala Phe Gly Ser Asp Asp Ala Gly Gly Lys Leu Thr Tyr
145 150 155 160
Ser Ile Asp Phe Thr Lys Lys Gln Gly Asn Gly Lys Ile Glu His Leu
165 170 175
Lys Ser Pro Glu Leu Asn Val Asp Leu Ala Ala Ala Glu Ile Lys Ala
180 185 190
Asp Glu Lys Arg His Ala Val Ile Ser Gly Ser Val Leu Tyr Asn Gln
195 200 205
Ala Glu Lys Gly Ser Tyr Ser Leu Gly Ile Phe Gly Gly Arg Ala Gln
210 215 220
Glu Val Ala Gly Ser Ala Glu Val Lys Thr Val Asn Gly Ile Arg His
225 230 235 240
Ile Gly Leu Ala Ala Lys Gln
245

<210> 42

<211> 247

<212> PRT

<213> Neisseria meningitidis

<400> 42

Val Ala Ala Asp Ile Gly Ala Gly Leu Ala Asp Ala Leu Thr Ala Pro
1 5 10 15
Leu Asp His Lys Asp Lys Gly Leu Gln Ser Leu Thr Leu Asp Gln Ser
20 25 30

ES 2 727 798 T3

Val Arg Lys Asn Glu Lys Leu Lys Leu Ala Ala Gln Gly Ala Glu Lys
 35 40 45
 Thr Tyr Gly Asn Gly Asp Ser Leu Asn Thr Gly Lys Leu Lys Asn Asp
 50 55 60
 Lys Val Ser Arg Phe Asp Phe Ile Arg Gln Ile Glu Val Asp Gly Gln
 65 70 75 80
 Leu Ile Thr Leu Glu Ser Gly Glu Phe Gln Val Tyr Lys Gln Ser His
 85 90 95
 Ser Ala Leu Thr Ala Phe Gln Thr Glu Gln Ile Asn Asn Pro Asp Lys
 100 105 110
 Ile Asp Ser Met Val Ala Lys Arg Gln Phe Arg Ile Gly Asp Leu Gly
 115 120 125
 Gly Glu His Thr Ala Phe Asn Gln Leu Pro Asp Gly Lys Ala Glu Tyr
 130 135 140
 His Gly Thr Ala Phe Gly Ser Asp Asp Ala Gly Gly Lys Leu Thr Tyr
 145 150 155 160
 Ser Ile Asp Phe Thr Lys Lys Gln Gly Asn Gly Lys Ile Glu His Leu
 165 170 175
 Lys Ser Pro Glu Leu Asn Val Asp Leu Ala Ala Ala Glu Ile Lys Ala
 180 185 190
 Asp Glu Lys Arg His Ala Val Ile Ser Gly Ser Val Leu Tyr Asn Gln
 195 200 205
 Ala Glu Lys Gly Ser Tyr Ser Leu Gly Ile Phe Gly Gly Arg Ala Gln
 210 215 220
 Glu Val Ala Gly Ser Ala Glu Val Lys Thr Val Asn Gly Ile Arg His
 225 230 235 240
 Ile Gly Leu Ala Ala Lys Gln
 245

<210> 43

<211> 247

<212> PRT

<213> Neisseria meningitidis

<400> 43

ES 2 727 798 T3

Val Ala Ala Asp Ile Gly Ala Gly Leu Ala Asp Ala Leu Thr Ala Pro
 1 5 10 15
 Leu Asp His Lys Asp Lys Gly Leu Gln Ser Leu Thr Leu Asp Gln Ser
 20 25 30
 Val Arg Lys Asn Glu Lys Leu Lys Leu Ala Ala Gln Gly Ala Glu Lys
 35 40 45
 Thr Tyr Gly Asn Gly Asp Ser Leu Asn Thr Gly Lys Leu Lys Asn Asp
 50 55 60
 Lys Val Ser Arg Phe Asp Phe Ile Arg Gln Ile Glu Val Asp Gly Gln
 65 70 75 80
 Leu Ile Thr Leu Glu Ser Gly Glu Phe Gln Val Tyr Lys Gln Ser His
 85 90 95
 Ser Ala Leu Thr Ala Phe Gln Thr Glu Gln Ile Gln Asp Ser Glu His
 100 105 110
 Ser Gly Lys Met Val Ala Lys Arg Gln Phe Arg Ile Gly Asp Leu Gly
 115 120 125
 Gly Glu His Thr Ala Phe Asn Gln Leu Pro Gly Gly Lys Ala Glu Tyr
 130 135 140
 His Gly Thr Ala Phe Gly Ser Asp Asp Ala Gly Gly Lys Leu Thr Tyr
 145 150 155 160
 Ser Ile Asp Phe Thr Lys Lys Gln Gly Asn Gly Lys Ile Glu His Leu
 165 170 175
 Lys Ser Pro Glu Leu Asn Val Asp Leu Ala Ala Ala Glu Ile Lys Ala
 180 185 190
 Asp Glu Lys Arg His Ala Val Ile Ser Gly Ser Val Leu Tyr Asn Gln
 195 200 205
 Ala Glu Lys Gly Ser Tyr Ser Leu Gly Ile Phe Gly Gly Arg Ala Gln
 210 215 220
 Glu Val Ala Gly Ser Ala Glu Val Lys Thr Val Asn Gly Ile Arg His
 225 230 235 240
 Ile Gly Leu Ala Ala Lys Gln
 245

<210> 44

<211> 247

<212> PRT

<213> Neisseria meningitidis

<400> 44

ES 2 727 798 T3

Val Ala Ala Asp Ile Gly Ala Gly Leu Ala Asp Ala Leu Thr Ala Pro
 1 5 10 15
 Leu Asp His Lys Asp Lys Gly Leu Gln Ser Leu Thr Leu Asp Gln Ser
 20 25 30
 Val Arg Lys Asn Glu Lys Leu Lys Leu Ala Ala Gln Gly Ala Glu Lys
 35 40 45
 Thr Tyr Gly Asn Gly Asp Ser Leu Asn Thr Gly Lys Leu Lys Asn Asp
 50 55 60
 Lys Val Ser Arg Phe Asp Phe Ile Arg Gln Ile Glu Val Asp Gly Gln
 65 70 75 80
 Leu Ile Thr Leu Glu Ser Gly Glu Phe Gln Val Tyr Lys Gln Ser His
 85 90 95
 Ser Ala Leu Thr Ala Phe Gln Thr Glu Gln Ile Asn Asn Pro Asp Lys
 100 105 110
 Ile Asp Ser Met Val Ala Lys Arg Gln Phe Arg Ile Gly Asp Leu Gly
 115 120 125
 Gly Glu His Thr Ala Phe Asn Gln Leu Pro Gly Gly Lys Ala Glu Tyr
 130 135 140
 His Gly Thr Ala Phe Gly Ser Asp Asp Ala Gly Gly Lys Leu Thr Tyr
 145 150 155 160
 Ser Ile Asp Phe Thr Lys Lys Gln Gly Asn Gly Lys Ile Glu His Leu
 165 170 175
 Lys Ser Pro Glu Leu Asn Val Asp Leu Ala Ala Ala Glu Ile Lys Ala
 180 185 190
 Asp Glu Lys Arg His Ala Val Ile Ser Gly Ser Val Leu Tyr Asn Gln
 195 200 205
 Ala Glu Lys Gly Ser Tyr Ser Leu Gly Ile Phe Gly Gly Arg Ala Gln
 210 215 220
 Glu Val Ala Gly Ser Ala Glu Val Lys Thr Val Asn Gly Ile Arg His
 225 230 235 240
 Ile Gly Leu Ala Ala Lys Gln
 245

<210> 45

<211> 247

<212> PRT

<213> Neisseria meningitidis

<400> 45

ES 2 727 798 T3

Val Ala Ala Asp Ile Gly Ala Gly Leu Ala Asp Ala Leu Thr Ala Pro
 1 5 10 15
 Leu Asp His Lys Asp Lys Gly Leu Gln Ser Leu Thr Leu Asp Gln Ser
 20 25 30
 Val Arg Lys Asn Glu Lys Leu Lys Leu Ala Ala Gln Gly Ala Glu Lys
 35 40 45
 Thr Tyr Gly Asn Gly Asp Ser Leu Asn Thr Gly Lys Leu Lys Asn Asp
 50 55 60
 Lys Val Ser Arg Phe Asp Phe Ile Arg Gln Ile Glu Val Asp Gly Gln
 65 70 75 80
 Leu Ile Thr Leu Glu Ser Gly Glu Phe Gln Val Tyr Lys Gln Ser His
 85 90 95
 Ser Ala Leu Thr Ala Phe Gln Thr Glu Gln Ile Gln Asp Ser Glu His
 100 105 110
 Ser Gly Lys Met Val Ala Lys Arg Gln Phe Arg Ile Gly Asp Leu Gly
 115 120 125
 Gly Glu His Thr Ala Phe Asn Gln Leu Pro Gly Gly Lys Ala Glu Tyr
 130 135 140
 His Gly Thr Ala Phe Gly Ser Asp Asp Ala Gly Gly Lys Leu Thr Tyr
 145 150 155 160
 Thr Ile Asp Phe Ala Ala Lys Gln Gly Asn Gly Lys Ile Glu His Leu
 165 170 175
 Lys Ser Pro Glu Leu Asn Val Asp Leu Ala Ala Ala Glu Ile Lys Ala
 180 185 190
 Asp Glu Lys Arg His Ala Val Ile Ser Gly Ser Val Leu Tyr Asn Gln
 195 200 205
 Ala Glu Lys Gly Ser Tyr Ser Leu Gly Ile Phe Gly Gly Arg Ala Gln
 210 215 220
 Glu Val Ala Gly Ser Ala Glu Val Lys Thr Val Asn Gly Ile Arg His
 225 230 235 240
 Ile Gly Leu Ala Ala Lys Gln
 245

<210> 46
 <211> 247
 <212> PRT
 <213> Neisseria meningitidis
 <400> 46

ES 2 727 798 T3

Val Ala Ala Asp Ile Gly Ala Gly Leu Ala Asp Ala Leu Thr Ala Pro
 1 5 10 15

Leu Asp His Lys Asp Lys Gly Leu Gln Ser Leu Thr Leu Asp Gln Ser
 20 25 30

Val Arg Lys Asn Glu Lys Leu Lys Leu Ala Ala Gln Gly Ala Glu Lys
 35 40 45

Thr Tyr Gly Asn Gly Asp Ser Leu Asn Thr Gly Lys Leu Lys Asn Asp
 50 55 60

Lys Val Ser Arg Phe Asp Phe Ile Arg Gln Ile Glu Val Asp Gly Gln
 65 70 75 80

Leu Ile Thr Leu Glu Ser Gly Glu Phe Gln Val Tyr Lys Gln Ser His
 85 90 95

Ser Ala Leu Thr Ala Phe Gln Thr Glu Gln Ile Asn Asn Pro Asp Lys
 100 105 110

Ile Asp Ser Met Val Ala Lys Arg Gln Phe Arg Ile Gly Asp Leu Gly
 115 120 125

Gly Glu His Thr Ala Phe Asn Gln Leu Pro Gly Gly Lys Ala Glu Tyr
 130 135 140

His Gly Thr Ala Phe Gly Ser Asp Asp Ala Gly Gly Lys Leu Thr Tyr
 145 150 155 160

Thr Ile Asp Phe Ala Ala Lys Gln Gly Asn Gly Lys Ile Glu His Leu
 165 170 175

Lys Ser Pro Glu Leu Asn Val Asp Leu Ala Ala Ala Glu Ile Lys Ala
 180 185 190

Asp Glu Lys Arg His Ala Val Ile Ser Gly Ser Val Leu Tyr Asn Gln
 195 200 205

Ala Glu Lys Gly Ser Tyr Ser Leu Gly Ile Phe Gly Gly Arg Ala Gln
 210 215 220

Glu Val Ala Gly Ser Ala Glu Val Lys Thr Val Asn Gly Ile Arg His
 225 230 235 240

Ile Gly Leu Ala Ala Lys Gln
 245

<210> 47
 <211> 247
 <212> PRT
 <213> Neisseria meningitidis

<400> 47

ES 2 727 798 T3

Val Ala Ala Asp Ile Gly Ala Gly Leu Ala Asp Ala Leu Thr Ala Pro
 1 5 10 15
 Leu Asp His Lys Asp Lys Gly Leu Gln Ser Leu Thr Leu Asp Gln Ser
 20 25 30
 Val Arg Lys Asn Glu Lys Leu Lys Leu Ala Ala Gln Gly Ala Glu Lys
 35 40 45
 Thr Tyr Gly Asn Gly Asp Ser Leu Asn Thr Gly Lys Leu Lys Asn Asp
 50 55 60
 Lys Val Ser Arg Phe Asp Phe Ile Arg Gln Ile Glu Val Asp Gly Gln
 65 70 75 80
 Leu Ile Thr Leu Glu Ser Gly Glu Phe Gln Val Tyr Lys Gln Ser His
 85 90 95
 Ser Ala Leu Thr Ala Phe Gln Thr Glu Gln Ile Gln Asp Ser Glu His
 100 105 110
 Ser Gly Lys Met Val Ala Lys Arg Gln Phe Arg Ile Gly Asp Leu Gly
 115 120 125
 Gly Glu His Thr Ala Phe Asn Gln Leu Pro Ser Gly Lys Ala Glu Tyr
 130 135 140
 His Gly Thr Ala Phe Gly Ser Asp Asp Ala Gly Gly Lys Leu Thr Tyr
 145 150 155 160
 Ser Ile Asp Phe Thr Lys Lys Gln Gly Asn Gly Lys Ile Glu His Leu
 165 170 175
 Lys Ser Pro Glu Leu Asn Val Asp Leu Ala Ala Ala Glu Ile Lys Ala
 180 185 190
 Asp Glu Lys Arg His Ala Val Ile Ser Gly Ser Val Leu Tyr Asn Gln
 195 200 205
 Ala Glu Lys Gly Ser Tyr Ser Leu Gly Ile Phe Gly Gly Arg Ala Gln
 210 215 220
 Glu Val Ala Gly Ser Ala Glu Val Lys Thr Val Asn Gly Ile Arg His
 225 230 235 240
 Ile Gly Leu Ala Ala Lys Gln
 245

<210> 48
 <211> 247
 <212> PRT
 <213> Neisseria meningitidis

<400> 48

ES 2 727 798 T3

Val Ala Ala Asp Ile Gly Ala Gly Leu Ala Asp Ala Leu Thr Ala Pro
 1 5 10 15
 Leu Asp His Lys Asp Lys Gly Leu Gln Ser Leu Thr Leu Asp Gln Ser
 20 25 30
 Val Arg Lys Asn Glu Lys Leu Lys Leu Ala Ala Gln Gly Ala Glu Lys
 35 40 45
 Thr Tyr Gly Asn Gly Asp Ser Leu Asn Thr Gly Lys Leu Lys Asn Asp
 50 55 60
 Lys Val Ser Arg Phe Asp Phe Ile Arg Gln Ile Glu Val Asp Gly Gln
 65 70 75 80
 Leu Ile Thr Leu Glu Ser Gly Glu Phe Gln Val Tyr Lys Gln Ser His
 85 90 95
 Ser Ala Leu Thr Ala Phe Gln Thr Glu Gln Ile Asn Asn Pro Asp Lys
 100 105 110
 Ile Asp Ser Met Val Ala Lys Arg Gln Phe Arg Ile Gly Asp Leu Gly
 115 120 125
 Gly Glu His Thr Ala Phe Asn Gln Leu Pro Ser Gly Lys Ala Glu Tyr
 130 135 140
 His Gly Thr Ala Phe Gly Ser Asp Asp Ala Gly Gly Lys Leu Thr Tyr
 145 150 155 160
 Ser Ile Asp Phe Thr Lys Lys Gln Gly Asn Gly Lys Ile Glu His Leu
 165 170 175
 Lys Ser Pro Glu Leu Asn Val Asp Leu Ala Ala Ala Glu Ile Lys Ala
 180 185 190
 Asp Glu Lys Arg His Ala Val Ile Ser Gly Ser Val Leu Tyr Asn Gln
 195 200 205
 Ala Glu Lys Gly Ser Tyr Ser Leu Gly Ile Phe Gly Gly Arg Ala Gln
 210 215 220
 Glu Val Ala Gly Ser Ala Glu Val Lys Thr Val Asn Gly Ile Arg His
 225 230 235 240
 Ile Gly Leu Ala Ala Lys Gln
 245

<210> 49
 <211> 247
 <212> PRT
 <213> Neisseria meningitidis

<400> 49

Val Ala Ala Asp Ile Gly Ala Gly Leu Ala Asp Ala Leu Thr Ala Pro
 1 5 10 15
 Leu Asp His Lys Asp Lys Gly Leu Gln Ser Leu Thr Leu Asp Gln Ser
 20 25 30

ES 2 727 798 T3

Val Arg Lys Asn Glu Lys Leu Lys Leu Ala Ala Gln Gly Ala Glu Lys
 35 40 45

Thr Tyr Gly Asn Gly Asp Ser Leu Asn Thr Gly Lys Leu Lys Asn Asp
 50 55 60

Lys Val Ser Arg Phe Asp Phe Ile Arg Gln Ile Glu Val Asp Gly Gln
 65 70 75 80

Leu Ile Thr Leu Glu Ser Gly Glu Phe Gln Val Tyr Lys Gln Ser His
 85 90 95

Ser Ala Leu Thr Ala Phe Gln Thr Glu Gln Ile Gln Asp Ser Glu His
 100 105 110

Ser Gly Lys Met Val Ala Lys Arg Gln Phe Arg Ile Gly Asp Leu Gly
 115 120 125

Gly Glu His Thr Ala Phe Asn Gln Leu Pro Ser Gly Lys Ala Glu Tyr
 130 135 140

His Gly Thr Ala Phe Gly Ser Asp Asp Ala Gly Gly Lys Leu Thr Tyr
 145 150 155 160

Thr Ile Asp Phe Ala Ala Lys Gln Gly Asn Gly Lys Ile Glu His Leu
 165 170 175

Lys Ser Pro Glu Leu Asn Val Asp Leu Ala Ala Ala Glu Ile Lys Ala
 180 185 190

Asp Glu Lys Arg His Ala Val Ile Ser Gly Ser Val Leu Tyr Asn Gln
 195 200 205

Ala Glu Lys Gly Ser Tyr Ser Leu Gly Ile Phe Gly Gly Arg Ala Gln
 210 215 220

Glu Val Ala Gly Ser Ala Glu Val Lys Thr Val Asn Gly Ile Arg His
 225 230 235 240

Ile Gly Leu Ala Ala Lys Gln
 245

<210> 50

<211> 247

<212> PRT

<213> Neisseria meningitidis

<400> 50

ES 2 727 798 T3

Val Ala Ala Asp Ile Gly Ala Gly Leu Ala Asp Ala Leu Thr Ala Pro
 1 5 10 15
 Leu Asp His Lys Asp Lys Gly Leu Gln Ser Leu Thr Leu Asp Gln Ser
 20 25 30
 Val Arg Lys Asn Glu Lys Leu Lys Leu Ala Ala Gln Gly Ala Glu Lys
 35 40 45
 Thr Tyr Gly Asn Gly Asp Ser Leu Asn Thr Gly Lys Leu Lys Asn Asp
 50 55 60
 Lys Val Ser Arg Phe Asp Phe Ile Arg Gln Ile Glu Val Asp Gly Gln
 65 70 75 80
 Leu Ile Thr Leu Glu Ser Gly Glu Phe Gln Val Tyr Lys Gln Ser His
 85 90 95
 Ser Ala Leu Thr Ala Phe Gln Thr Glu Gln Ile Asn Asn Pro Asp Lys
 100 105 110
 Ile Asp Ser Met Val Ala Lys Arg Gln Phe Arg Ile Gly Asp Leu Gly
 115 120 125
 Gly Glu His Thr Ala Phe Asn Gln Leu Pro Ser Gly Lys Ala Glu Tyr
 130 135 140
 His Gly Thr Ala Phe Gly Ser Asp Asp Ala Gly Gly Lys Leu Thr Tyr
 145 150 155 160
 Thr Ile Asp Phe Ala Ala Lys Gln Gly Asn Gly Lys Ile Glu His Leu
 165 170 175
 Lys Ser Pro Glu Leu Asn Val Asp Leu Ala Ala Ala Glu Ile Lys Ala
 180 185 190
 Asp Glu Lys Arg His Ala Val Ile Ser Gly Ser Val Leu Tyr Asn Gln
 195 200 205
 Ala Glu Lys Gly Ser Tyr Ser Leu Gly Ile Phe Gly Gly Arg Ala Gln
 210 215 220
 Glu Val Ala Gly Ser Ala Glu Val Lys Thr Val Asn Gly Ile Arg His
 225 230 235 240
 Ile Gly Leu Ala Ala Lys Gln
 245

<210> 51
 <211> 247
 <212> PRT
 <213> Neisseria meningitidis

<400> 51

ES 2 727 798 T3

Val Ala Ala Asp Ile Gly Ala Gly Leu Ala Asp Ala Leu Thr Ala Pro
 1 5 10 15
 Leu Asp His Lys Asp Lys Gly Leu Gln Ser Leu Thr Leu Asp Gln Ser
 20 25 30
 Val Arg Lys Asn Glu Lys Leu Lys Leu Ala Ala Gln Gly Ala Glu Lys
 35 40 45
 Thr Tyr Gly Asn Gly Asp Ser Leu Asn Thr Gly Lys Leu Lys Asn Asp
 50 55 60
 Lys Val Ser Arg Phe Asp Phe Ile Arg Gln Ile Glu Val Asp Gly Gln
 65 70 75 80
 Leu Ile Thr Leu Glu Ser Gly Glu Phe Gln Val Tyr Lys Gln Ser His
 85 90 95
 Ser Ala Leu Thr Ala Phe Gln Thr Glu Gln Ile Asn Asn Pro Asp Lys
 100 105 110
 Ile Asp Ser Met Val Ala Lys Arg Gln Phe Arg Ile Gly Asp Leu Gly
 115 120 125
 Gly Glu His Thr Ala Phe Asn Gln Leu Pro Gly Gly Lys Ala Glu Tyr
 130 135 140
 His Gly Thr Ala Phe Gly Ser Asp Asp Ala Gly Gly Lys Leu Thr Tyr
 145 150 155 160
 Ser Ile Asp Phe Thr Asn Lys Gln Gly Asn Gly Lys Ile Glu His Leu
 165 170 175
 Lys Ser Pro Glu Leu Asn Val Asp Leu Ala Ala Ala Glu Ile Lys Ala
 180 185 190
 Asp Glu Lys Arg His Ala Val Ile Ser Gly Ser Val Leu Tyr Asn Gln
 195 200 205
 Ala Glu Lys Gly Ser Tyr Ser Leu Gly Ile Phe Gly Gly Arg Ala Gln
 210 215 220
 Glu Val Ala Gly Ser Ala Glu Val Lys Thr Val Asn Gly Ile Arg His
 225 230 235 240
 Ile Gly Leu Ala Ala Lys Gln
 245

<210> 52

<211> 247

<212> PRT

<213> Neisseria meningitidis

<400> 52

ES 2 727 798 T3

Val Ala Ala Asp Ile Gly Ala Gly Leu Ala Asp Ala Leu Thr Ala Pro
 1 5 10 15
 Leu Asp His Lys Asp Lys Gly Leu Gln Ser Leu Thr Leu Asp Gln Ser
 20 25 30
 Val Arg Lys Asn Glu Lys Leu Lys Leu Ala Ala Gln Gly Ala Glu Lys
 35 40 45
 Thr Tyr Gly Asn Gly Asp Ser Leu Asn Thr Gly Lys Leu Lys Asn Asp
 50 55 60
 Lys Val Ser Arg Phe Asp Phe Ile Arg Gln Ile Glu Val Asp Gly Gln
 65 70 75 80
 Leu Ile Thr Leu Glu Ser Gly Glu Phe Gln Val Tyr Lys Gln Ser His
 85 90 95
 Ser Ala Leu Thr Ala Phe Gln Thr Glu Gln Ile Gln Asp Ser Glu His
 100 105 110
 Ser Gly Lys Met Val Ala Lys Arg Gln Phe Arg Ile Gly Asp Leu Gly
 115 120 125
 Gly Glu His Thr Ala Phe Asn Gln Leu Pro Gly Gly Lys Ala Glu Tyr
 130 135 140
 His Gly Thr Ala Phe Gly Ser Asp Asp Ala Gly Gly Lys Leu Thr Tyr
 145 150 155 160
 Ser Ile Asp Phe Thr Asn Lys Gln Gly Asn Gly Lys Ile Glu His Leu
 165 170 175
 Lys Ser Pro Glu Leu Asn Val Asp Leu Ala Ala Ala Glu Ile Lys Ala
 180 185 190
 Asp Glu Lys Arg His Ala Val Ile Ser Gly Ser Val Leu Tyr Asn Gln
 195 200 205
 Ala Glu Lys Gly Ser Tyr Ser Leu Gly Ile Phe Gly Gly Arg Ala Gln
 210 215 220
 Glu Val Ala Gly Ser Ala Glu Val Lys Thr Val Asn Gly Ile Arg His
 225 230 235 240
 Ile Gly Leu Ala Ala Lys Gln
 245

<210> 53
 <211> 248
 <212> PRT
 <213> Neisseria meningitidis

<400> 53

ES 2 727 798 T3

Val Ala Ala Asp Ile Gly Ala Gly Leu Ala Asp Ala Leu Thr Ala Pro
1 5 10 15

Leu Asp His Lys Asp Lys Gly Leu Gln Ser Leu Thr Leu Asp Gln Ser
20 25 30

Val Arg Lys Asn Glu Lys Leu Lys Leu Ala Ala Gln Gly Ala Glu Lys
35 40 45

Thr Tyr Gly Asn Gly Asp Ser Leu Asn Thr Gly Lys Leu Lys Asn Asp
50 55 60

Lys Val Ser Arg Phe Asp Phe Ile Arg Gln Ile Glu Val Asp Gly Gln
65 70 75 80

Leu Ile Thr Leu Glu Ser Gly Glu Phe Gln Val Tyr Lys Gln Ser His
85 90 95

Ser Ala Leu Thr Ala Phe Gln Thr Glu Gln Ile Gln Asp Ser Glu His
100 105 110

Ser Gly Lys Met Val Ala Lys Arg Gln Phe Arg Ile Gly Asp Ile Ala
115 120 125

Gly Glu His Thr Ser Phe Asp Lys Leu Pro Glu Gly Gly Arg Ala Thr
130 135 140

Tyr Arg Gly Thr Ala Phe Gly Ser Asp Asp Ala Gly Gly Lys Leu His
145 150 155 160

Tyr Ser Ile Asp Phe Thr Lys Lys Gln Gly Tyr Gly Arg Ile Glu His
165 170 175

Leu Lys Thr Pro Glu Leu Asn Val Glu Leu Ala Ser Ala Asp Ile Lys
180 185 190

Pro Asp Gly Lys Arg His Ala Val Ile Ser Gly Ser Val Arg Tyr Asn
195 200 205

Gly Ser Glu Lys Gly Ser Tyr Ser Leu Gly Ile Phe Gly Gly Lys Ala
210 215 220

Gln Glu Val Ala Gly Ser Ala Glu Val Lys Thr Gly Glu Gly Ile Arg
225 230 235 240

His Ile Gly Leu Ala Ala Lys Gln
245

<210> 54

<211> 248

<212> PRT

<213> Neisseria meningitidis

<400> 54

ES 2 727 798 T3

Val Ala Ala Asp Ile Gly Ala Gly Leu Ala Asp Ala Leu Thr Ala Pro
 1 5 10 15
 Leu Asp His Lys Asp Lys Gly Leu Gln Ser Leu Thr Leu Asp Gln Ser
 20 25 30
 Val Arg Lys Asn Glu Lys Leu Lys Leu Ala Ala Gln Gly Ala Glu Lys
 35 40 45
 Thr Tyr Gly Asn Gly Asp Ser Leu Asn Thr Gly Lys Leu Lys Asn Asp
 50 55 60
 Lys Val Ser Arg Phe Asp Phe Ile Arg Gln Ile Glu Val Asp Gly Gln
 65 70 75 80
 Leu Ile Thr Leu Glu Ser Gly Glu Phe Gln Val Tyr Lys Gln Ser His
 85 90 95
 Ser Ala Leu Thr Ala Phe Gln Thr Glu Gln Ile Gln Asp Ser Glu His
 100 105 110
 Ser Gly Lys Met Val Ala Lys Arg Gln Phe Arg Ile Gly Asp Ile Ala
 115 120 125
 Gly Glu His Thr Ser Phe Asp Lys Leu Pro Glu Gly Gly Arg Ala Thr
 130 135 140
 Tyr Arg Gly Thr Ala Phe Gly Ser Asp Asp Ala Gly Gly Lys Leu His
 145 150 155 160
 Tyr Ser Ile Asp Phe Ala Ala Lys Gln Gly His Gly Arg Ile Glu His
 165 170 175
 Leu Lys Thr Pro Glu Leu Asn Val Glu Leu Ala Ser Ala Asp Ile Lys
 180 185 190
 Pro Asp Gly Lys Arg His Ala Val Ile Ser Gly Ser Val Arg Tyr Asn
 195 200 205
 Gly Ser Glu Lys Gly Ser Tyr Ser Leu Gly Ile Phe Gly Gly Lys Ala
 210 215 220
 Gln Glu Val Ala Gly Ser Ala Glu Val Lys Thr Gly Glu Gly Ile Arg
 225 230 235 240
 His Ile Gly Leu Ala Ala Lys Gln
 245

<210> 55

<211> 248

<212> PRT

<213> Neisseria meningitidis

<400> 55

ES 2 727 798 T3

Val Ala Ala Asp Ile Gly Ala Gly Leu Ala Asp Ala Leu Thr Ala Pro
 1 5 10 15
 Leu Asp His Lys Asp Lys Gly Leu Gln Ser Leu Thr Leu Asp Gln Ser
 20 25 30
 Val Arg Lys Asn Glu Lys Leu Lys Leu Ala Ala Gln Gly Ala Glu Lys
 35 40 45
 Thr Tyr Gly Asn Gly Asp Ser Leu Asn Thr Gly Lys Leu Lys Asn Asp
 50 55 60
 Lys Val Ser Arg Phe Asp Phe Ile Arg Gln Ile Glu Val Asp Gly Gln
 65 70 75 80
 Leu Ile Thr Leu Glu Ser Gly Glu Phe Gln Val Tyr Lys Gln Ser His
 85 90 95
 Ser Ala Leu Thr Ala Phe Gln Thr Glu Gln Ile Gln Asp Ser Glu His
 100 105 110
 Ser Gly Lys Met Val Ala Lys Arg Gln Phe Arg Ile Gly Asp Ile Ala
 115 120 125
 Gly Glu His Thr Ser Phe Asp Lys Leu Pro Glu Gly Gly Arg Ala Thr
 130 135 140
 Tyr Arg Gly Thr Ala Phe Gly Ser Asp Asp Ala Gly Gly Lys Leu His
 145 150 155 160
 Tyr Ser Ile Asp Phe Ala Ala Lys Gln Gly His Gly Arg Ile Glu His
 165 170 175
 Leu Lys Thr Pro Glu Leu Asn Val Glu Leu Ala Ser Ala Asp Ile Lys
 180 185 190
 Pro Asp Gly Lys Arg His Ala Val Ile Ser Gly Ser Val Arg Tyr Asn
 195 200 205
 Gly Gly Glu Lys Gly Ser Tyr Ser Leu Gly Ile Phe Gly Gly Lys Ala
 210 215 220
 Gln Glu Val Ala Gly Ser Ala Glu Val Lys Thr Arg Glu Gly Ile Arg
 225 230 235 240
 His Ile Gly Leu Ala Ala Lys Gln
 245

<210> 56

<211> 248

<212> PRT

<213> Neisseria meningitidis

<400> 56

Val Ala Ala Asp Ile Gly Ala Gly Leu Ala Asp Ala Leu Thr Ala Pro
 1 5 10 15
 Leu Asp His Lys Asp Lys Gly Leu Gln Ser Leu Thr Leu Asp Gln Ser
 20 25 30

ES 2 727 798 T3

Val Arg Lys Asn Glu Lys Leu Lys Leu Ala Ala Gln Gly Ala Glu Lys
 35 40 45

Thr Tyr Gly Asn Gly Asp Ser Leu Asn Thr Gly Lys Leu Lys Asn Asp
 50 55 60

Lys Val Ser Arg Phe Asp Phe Ile Arg Gln Ile Glu Val Asp Gly Gln
 65 70 75 80

Leu Ile Thr Leu Glu Ser Gly Glu Phe Gln Val Tyr Lys Gln Ser His
 85 90 95

Ser Ala Leu Thr Ala Phe Gln Thr Glu Gln Ile Gln Asp Ser Glu His
 100 105 110

Ser Gly Lys Met Val Ala Lys Arg Gln Phe Arg Ile Gly Asp Leu Gly
 115 120 125

Gly Glu His Thr Ser Phe Asp Lys Leu Pro Glu Gly Gly Arg Ala Thr
 130 135 140

Tyr Arg Gly Thr Ala Phe Gly Ser Asp Asp Ala Gly Gly Lys Leu Thr
 145 150 155 160

Tyr Thr Ile Asp Phe Ala Ala Lys Gln Gly Asn Gly Lys Ile Glu His
 165 170 175

Leu Lys Ser Pro Glu Leu Asn Val Asp Leu Ala Ala Ala Glu Leu Lys
 180 185 190

Ala Asp Glu Lys Arg His Ala Val Ile Leu Gly Asp Val Leu Tyr Asn
 195 200 205

Gln Glu Glu Lys Gly Thr Tyr Ser Leu Gly Ile Phe Gly Gly Lys Ala
 210 215 220

Gln Glu Val Ala Gly Ser Ala Thr Val Lys Thr Val Asn Gly Ile His
 225 230 235 240

Glu Ile Gly Leu Ala Ala Lys Gln
 245

<210> 57

<211> 250

<212> PRT

<213> Neisseria meningitidis

<400> 57

ES 2 727 798 T3

Val Ala Ala Asp Ile Gly Ala Gly Leu Ala Asp Ala Leu Thr Ala Pro
 1 5 10 15
 Leu Asp His Lys Asp Lys Gly Leu Gln Ser Leu Thr Leu Asp Gln Ser
 20 25 30
 Val Arg Lys Asn Glu Lys Leu Lys Leu Ala Ala Gln Gly Ala Glu Lys
 35 40 45
 Thr Tyr Gly Asn Gly Asp Ser Leu Asn Thr Gly Lys Leu Lys Asn Asp
 50 55 60
 Lys Val Ser Arg Phe Asp Phe Ile Arg Gln Ile Glu Val Asp Gly Gln
 65 70 75 80
 Leu Ile Thr Leu Glu Ser Gly Glu Phe Gln Val Tyr Lys Gln Ser His
 85 90 95
 Ser Ala Leu Thr Ala Phe Gln Thr Glu Gln Ile Asn Asn Pro Asp Lys
 100 105 110
 Ile Asp Ser Met Val Ala Lys Arg Gln Phe Arg Ile Gly Asp Leu Gly
 115 120 125
 Gly Glu His Thr Ser Phe Asp Lys Leu Pro Glu Gly Gly Arg Ala Thr
 130 135 140
 Tyr Arg Gly Thr Ala Phe Gly Ser Asp Asp Ala Gly Gly Lys Leu Thr
 145 150 155 160
 Tyr Thr Ile Asp Phe Ala Ala Lys Gln Gly Asn Gly Lys Ile Glu His
 165 170 175
 Leu Lys Ser Pro Glu Leu Asn Val Asp Leu Ala Ala Ala Glu Leu Lys
 180 185 190
 Ala Asp Glu Lys Arg His Ala Val Ile Leu Gly Asp Val Leu Tyr Asn
 195 200 205
 Gln Glu Glu Lys Gly Thr Tyr Ser Leu Gly Ile Phe Gly Gly Lys Ala
 210 215 220
 Gln Glu Val Ala Gly Ser Ala Thr Val Lys Thr Val Asn Gly Ile His
 225 230 235 240
 Glu Ile Gly Leu Ala Ala Lys Gln Leu Glu
 245 250

<210> 58

<211> 248

<212> PRT

<213> Neisseria meningitidis

<400> 58

ES 2 727 798 T3

Val Ala Ala Asp Ile Gly Ala Gly Leu Ala Asp Ala Leu Thr Ala Pro
 1 5 10 15
 Leu Asp His Lys Asp Lys Gly Leu Gln Ser Leu Thr Leu Asp Gln Ser
 20 25 30
 Val Arg Lys Asn Glu Lys Leu Lys Leu Ala Ala Gln Gly Ala Glu Lys
 35 40 45
 Thr Tyr Gly Asn Gly Asp Ser Leu Asn Thr Gly Lys Leu Lys Asn Asp
 50 55 60
 Lys Val Ser Arg Phe Asp Phe Ile Arg Gln Ile Glu Val Asp Gly Gln
 65 70 75 80
 Leu Ile Thr Leu Glu Ser Gly Glu Phe Gln Val Tyr Lys Gln Ser His
 85 90 95
 Ser Ala Leu Thr Ala Phe Gln Thr Glu Gln Ile Gln Asp Ser Glu His
 100 105 110
 Ser Gly Lys Met Val Ala Lys Arg Gln Phe Arg Ile Gly Asp Leu Gly
 115 120 125
 Gly Glu His Thr Ser Phe Asp Lys Leu Pro Glu Gly Gly Arg Ala Thr
 130 135 140
 Tyr Arg Gly Thr Ala Phe Gly Ser Asp Asp Ala Gly Gly Lys Leu Thr
 145 150 155 160
 Tyr Thr Ile Asp Phe Ala Ala Lys Gln Gly Asn Gly Lys Ile Glu His
 165 170 175
 Leu Lys Ser Pro Glu Leu Asn Val Asp Leu Ala Ala Ala Glu Leu Lys
 180 185 190
 Ala Asp Glu Lys Ser His Ala Val Ile Leu Gly Asp Val Leu Tyr Asn
 195 200 205
 Gln Glu Glu Lys Gly Thr Tyr Ser Leu Gly Ile Phe Gly Gly Lys Ala
 210 215 220
 Gln Glu Val Ala Gly Ser Ala Thr Val Lys Thr Val Asn Gly Ile His
 225 230 235 240
 Glu Ile Gly Leu Ala Ala Lys Gln
 245

<210> 59

<211> 248

<212> PRT

<213> Neisseria meningitidis

<400> 59

ES 2 727 798 T3

Val Ala Ala Asp Ile Gly Ala Gly Leu Ala Asp Ala Leu Thr Ala Pro
 1 5 10 15
 Leu Asp His Lys Asp Lys Gly Leu Gln Ser Leu Thr Leu Asp Gln Ser
 20 25 30
 Val Arg Lys Asn Glu Lys Leu Lys Leu Ala Ala Gln Gly Ala Glu Lys
 35 40 45
 Thr Tyr Gly Asn Gly Asp Ser Leu Asn Thr Gly Lys Leu Lys Asn Asp
 50 55 60
 Lys Val Ser Arg Phe Asp Phe Ile Arg Gln Ile Glu Val Asp Gly Gln
 65 70 75 80
 Leu Ile Thr Leu Glu Ser Gly Glu Phe Gln Val Tyr Lys Gln Ser His
 85 90 95
 Ser Ala Leu Thr Ala Phe Gln Thr Glu Gln Ile Asn Asn Pro Asp Lys
 100 105 110
 Ile Asp Ser Met Val Ala Lys Arg Gln Phe Arg Ile Gly Asp Leu Gly
 115 120 125
 Gly Glu His Thr Ser Phe Asp Lys Leu Pro Glu Gly Gly Arg Ala Thr
 130 135 140
 Tyr Arg Gly Thr Ala Phe Gly Ser Asp Asp Ala Gly Gly Lys Leu Thr
 145 150 155 160
 Tyr Thr Ile Asp Phe Ala Ala Lys Gln Gly Asn Gly Lys Ile Glu His
 165 170 175
 Leu Lys Ser Pro Glu Leu Asn Val Asp Leu Ala Ala Ala Glu Leu Lys
 180 185 190
 Ala Asp Glu Lys Ser His Ala Val Ile Leu Gly Asp Val Leu Tyr Asn
 195 200 205
 Gln Glu Glu Lys Gly Thr Tyr Ser Leu Gly Ile Phe Gly Gly Lys Ala
 210 215 220
 Gln Glu Val Ala Gly Ser Ala Thr Val Lys Thr Val Asn Gly Ile His
 225 230 235 240
 Glu Ile Gly Leu Ala Ala Lys Gln
 245

<210> 60

<211> 248

<212> PRT

<213> Neisseria meningitidis

<400> 60

ES 2 727 798 T3

Val Ala Ala Asp Ile Gly Ala Gly Leu Ala Asp Ala Leu Thr Thr Pro
1 5 10 15

Leu Asp His Lys Asp Lys Ser Leu Gln Ser Leu Thr Leu Asp Gln Ser
20 25 30

Val Arg Lys Asn Glu Lys Leu Lys Leu Ala Ala Gln Gly Ala Glu Lys
35 40 45

Thr Tyr Gly Asn Gly Asp Ser Leu Asn Thr Gly Lys Leu Lys Asn Asp
50 55 60

Lys Val Ser Arg Phe Asp Phe Ile Arg Gln Ile Glu Val Asp Gly Gln
65 70 75 80

Thr Ile Thr Leu Ala Ser Gly Glu Phe Gln Ile Tyr Lys Gln Asn His
85 90 95

Ser Ala Val Val Ala Leu Gln Ile Glu Lys Ile Asn Asn Pro Asp Lys
100 105 110

Ile Asp Ser Leu Ile Asn Gln Arg Ser Phe Leu Val Ser Gly Leu Ala
115 120 125

Gly Glu His Thr Ser Phe Asp Lys Leu Pro Glu Gly Gly Arg Ala Thr
130 135 140

Tyr Arg Gly Thr Ala Phe Ser Ser Asp Asp Pro Asn Gly Arg Leu Thr
145 150 155 160

Tyr Ser Ile Asp Phe Thr Ala Lys Gln Gly Asn Gly Arg Ile Glu His
165 170 175

Leu Lys Thr Pro Glu Gln Asn Val Asp Leu Ala Ser Ala Glu Leu Lys
180 185 190

Pro Asp Gly Lys Arg His Ala Val Ile Ser Gly Ser Val Arg Tyr Gly
195 200 205

Gly Glu Glu Lys Gly Thr Tyr Ser Leu Gly Leu Phe Gly Gly Lys Ala
210 215 220

Gln Glu Ile Ala Gly Ser Ala Thr Val Lys Ile Arg Glu Lys Val His
225 230 235 240

Glu Ile Gly Ile Ala Gly Lys Gln
245

<210> 61
<211> 248
<212> PRT
<213> Neisseria meningitidis

<400> 61

ES 2 727 798 T3

Val Ala Ala Asp Ile Gly Ala Gly Leu Ala Asp Ala Leu Thr Thr Pro
 1 5 10 15
 Leu Asp His Lys Asp Lys Ser Leu Gln Ser Leu Thr Leu Asp Gln Ser
 20 25 30
 Val Arg Lys Asn Glu Lys Leu Lys Leu Ala Ala Gln Gly Ala Glu Lys
 35 40 45
 Thr Tyr Gly Asn Gly Asp Ser Leu Asn Thr Gly Lys Leu Lys Asn Asp
 50 55 60
 Lys Val Ser Arg Phe Asp Phe Ile Arg Gln Ile Glu Val Asp Gly Gln
 65 70 75 80
 Thr Ile Thr Leu Ala Ser Gly Glu Phe Gln Ile Tyr Lys Gln Asn His
 85 90 95
 Ser Ala Val Val Ala Leu Gln Ile Glu Lys Ile Asn Asn Pro Asp Lys
 100 105 110
 Ile Asp Ser Leu Ile Asn Gln Arg Ser Phe Leu Val Ser Gly Leu Ala
 115 120 125
 Gly Glu His Thr Ser Phe Asp Lys Leu Pro Glu Gly Gly Arg Ala Thr
 130 135 140
 Tyr Arg Gly Thr Ala Phe Ser Ser Asp Asp Pro Asn Gly Arg Leu Thr
 145 150 155 160
 Tyr Ser Ile Asp Phe Thr Ala Lys Gln Gly His Gly Arg Ile Glu His
 165 170 175
 Leu Lys Thr Pro Glu Gln Asn Val Glu Leu Ala Ser Ala Tyr Leu Lys
 180 185 190
 Pro Asp Glu Lys His His Ala Val Ile Ser Gly Ser Val Arg Tyr Gly
 195 200 205
 Gly Glu Glu Lys Gly Thr Tyr Ser Leu Gly Leu Phe Gly Gly Lys Ala
 210 215 220
 Gln Glu Ile Ala Gly Ser Ala Thr Val Lys Ile Arg Glu Lys Val His
 225 230 235 240
 Glu Ile Gly Ile Ala Gly Lys Gln
 245

<210> 62
 <211> 248
 <212> PRT
 <213> Neisseria meningitidis

<400> 62

ES 2 727 798 T3

Val Ala Ala Asp Ile Gly Ala Gly Leu Ala Asp Ala Leu Thr Ala Pro
 1 5 10 15
 Leu Asp His Lys Asp Lys Gly Leu Gln Ser Leu Thr Leu Asp Gln Ser
 20 25 30
 Val Arg Lys Asn Glu Lys Leu Lys Leu Ala Ala Gln Gly Ala Glu Lys
 35 40 45
 Thr Tyr Gly Asn Gly Asp Ser Leu Asn Thr Gly Lys Leu Lys Asn Asp
 50 55 60
 Lys Val Ser Arg Phe Asp Phe Ile Arg Gln Ile Glu Val Asp Gly Gln
 65 70 75 80
 Leu Ile Thr Leu Glu Ser Gly Glu Phe Gln Val Tyr Lys Gln Ser His
 85 90 95
 Ser Ala Leu Thr Ala Phe Gln Thr Glu Gln Ile Gln Asp Ser Glu His
 100 105 110
 Ser Gly Lys Met Val Ala Lys Arg Gln Phe Arg Ile Gly Asp Ile Ala
 115 120 125
 Gly Glu His Thr Ser Phe Asp Lys Leu Pro Glu Gly Gly Arg Ala Thr
 130 135 140
 Tyr Arg Gly Thr Ala Phe Gly Ser Asp Asp Ala Gly Gly Lys Leu Thr
 145 150 155 160
 Tyr Thr Ile Asp Phe Ala Ala Lys Gln Gly Asn Gly Lys Ile Glu His
 165 170 175
 Leu Lys Ser Pro Glu Leu Asn Val Glu Leu Ala Ala Ala Asp Ile Lys
 180 185 190
 Ala Asp Gly Lys Arg His Ala Val Ile Leu Gly Asp Thr Arg Tyr Gly
 195 200 205
 Ser Glu Glu Lys Gly Thr Tyr Ser Leu Gly Ile Phe Gly Gly Lys Ala
 210 215 220
 Gln Glu Val Ala Gly Ser Ala Glu Val Lys Thr Gly Asn Gly Ile Arg
 225 230 235 240
 His Ile Gly Leu Ala Ala Lys Gln
 245

<210> 63
 <211> 248
 <212> PRT
 <213> Neisseria meningitidis

<400> 63

Val Ala Ala Asp Ile Gly Ala Gly Leu Ala Asp Ala Leu Thr Ala Pro
 1 5 10 15
 Leu Asp His Lys Asp Lys Gly Leu Gln Ser Leu Thr Leu Asp Gln Ser
 20 25 30

ES 2 727 798 T3

Val Arg Lys Asn Glu Lys Leu Lys Leu Ala Ala Gln Gly Ala Glu Lys
 35 40 45

Thr Tyr Gly Asn Gly Asp Ser Leu Asn Thr Gly Lys Leu Lys Asn Asp
 50 55 60

Lys Val Ser Arg Phe Asp Phe Ile Arg Gln Ile Glu Val Asp Gly Gln
 65 70 75 80

Leu Ile Thr Leu Glu Ser Gly Glu Phe Gln Val Tyr Lys Gln Ser His
 85 90 95

Ser Ala Leu Thr Ala Phe Gln Thr Glu Gln Ile Gln Asp Ser Glu His
 100 105 110

Ser Gly Lys Met Val Ala Lys Arg Gln Phe Arg Ile Gly Asp Ile Ala
 115 120 125

Gly Glu His Thr Ser Phe Asp Lys Leu Pro Glu Gly Gly Arg Ala Thr
 130 135 140

Tyr Arg Gly Thr Ala Phe Gly Ser Asp Asp Ala Gly Gly Lys Leu Thr
 145 150 155 160

Tyr Thr Ile Asp Phe Ala Ala Lys Gln Gly Asn Gly Lys Ile Glu His
 165 170 175

Leu Lys Ser Pro Glu Leu Asn Val Glu Leu Ala Ala Ala Asp Ile Lys
 180 185 190

Ala Asp Gly Lys Arg His Ala Val Ile Leu Gly Asp Thr Arg Tyr Gly
 195 200 205

Gly Glu Glu Lys Gly Thr Tyr Ser Leu Gly Ile Phe Gly Gly Lys Ala
 210 215 220

Gln Glu Val Ala Gly Ser Ala Glu Val Lys Thr Arg Asn Gly Ile Arg
 225 230 235 240

His Ile Gly Leu Ala Ala Lys Gln
 245

<210> 64

<211> 248

<212> PRT

<213> Neisseria meningitidis

<400> 64

ES 2 727 798 T3

Val Ala Ala Asp Ile Gly Ala Gly Leu Ala Asp Ala Leu Thr Ala Pro
 1 5 10 15
 Leu Asp His Lys Asp Lys Gly Leu Gln Ser Leu Thr Leu Asp Gln Ser
 20 25 30
 Val Arg Lys Asn Glu Lys Leu Lys Leu Ala Ala Gln Gly Ala Glu Lys
 35 40 45
 Thr Tyr Gly Asn Gly Asp Ser Leu Asn Thr Gly Lys Leu Lys Asn Asp
 50 55 60
 Lys Val Ser Arg Phe Asp Phe Ile Arg Gln Ile Glu Val Asp Gly Gln
 65 70 75 80
 Leu Ile Thr Leu Glu Ser Gly Glu Phe Gln Val Tyr Lys Gln Ser His
 85 90 95
 Ser Ala Leu Thr Ala Phe Gln Thr Glu Gln Ile Gln Asp Ser Glu His
 100 105 110
 Ser Gly Lys Met Val Ala Lys Arg Gln Phe Arg Ile Gly Asp Ile Ala
 115 120 125
 Gly Glu His Thr Ser Phe Asp Lys Leu Pro Glu Gly Gly Arg Ala Thr
 130 135 140
 Tyr Arg Gly Thr Ala Phe Gly Ser Asp Asp Ala Gly Gly Lys Leu His
 145 150 155 160
 Tyr Thr Ile Asp Phe Ala Lys Lys Gln Gly Asn Gly Arg Ile Glu His
 165 170 175
 Leu Lys Ser Pro Glu Leu Asn Val Glu Leu Ala Ala Ala Asp Ile Lys
 180 185 190
 Ala Asp Gly Lys Arg His Ala Val Ile Leu Gly Asp Thr Arg Tyr Gly
 195 200 205
 Gly Glu Glu Lys Gly Thr Tyr Ser Leu Gly Ile Phe Gly Gly Lys Ala
 210 215 220
 Gln Glu Val Ala Gly Ser Ala Glu Val Lys Thr Arg Asn Gly Ile Arg
 225 230 235 240
 His Ile Gly Leu Ala Ala Lys Gln
 245

<210> 65

<211> 248

<212> PRT

<213> Neisseria meningitidis

<400> 65

ES 2 727 798 T3

Val Ala Ala Asp Ile Gly Ala Gly Leu Ala Asp Ala Leu Thr Ala Pro
 1 5 10 15
 Leu Asp His Lys Asp Lys Gly Leu Gln Ser Leu Thr Leu Asp Gln Ser
 20 25 30
 Val Arg Lys Asn Glu Lys Leu Lys Leu Ala Ala Gln Gly Ala Glu Lys
 35 40 45
 Thr Tyr Gly Asn Gly Asp Ser Leu Asn Thr Gly Lys Leu Lys Asn Asp
 50 55 60
 Lys Val Ser Arg Phe Asp Phe Ile Arg Gln Ile Glu Val Asp Gly Gln
 65 70 75 80
 Leu Ile Thr Leu Glu Ser Gly Glu Phe Gln Val Tyr Lys Gln Ser His
 85 90 95
 Ser Ala Leu Thr Ala Phe Gln Thr Glu Gln Ile Gln Asp Ser Glu His
 100 105 110
 Ser Gly Lys Met Val Ala Lys Arg Gln Phe Arg Ile Gly Asp Ile Ala
 115 120 125
 Gly Glu His Thr Ser Phe Asp Lys Leu Pro Glu Gly Gly Arg Ala Thr
 130 135 140
 Tyr Arg Gly Thr Ala Phe Gly Ser Asp Asp Ala Gly Gly Lys Leu His
 145 150 155 160
 Tyr Thr Ile Asp Phe Ala Lys Lys Gln Gly Asn Gly Arg Ile Glu His
 165 170 175
 Leu Lys Ser Pro Glu Leu Asn Val Glu Leu Ala Ala Ala Asp Ile Lys
 180 185 190
 Ala Asp Gly Lys Arg His Ala Val Ile Leu Gly Asp Thr Arg Tyr Gly
 195 200 205
 Ser Glu Glu Lys Gly Thr Tyr Ser Leu Gly Ile Phe Gly Gly Lys Ala
 210 215 220
 Gln Glu Val Ala Gly Ser Ala Glu Val Lys Thr Arg Asn Gly Ile Arg
 225 230 235 240
 His Ile Gly Leu Ala Ala Lys Gln
 245

<210> 66
 <211> 248
 <212> PRT
 <213> Neisseria meningitidis
 <400> 66

ES 2 727 798 T3

Val Ala Ala Asp Ile Gly Ala Gly Leu Ala Asp Ala Leu Thr Ala Pro
1 5 10 15
Leu Asp His Lys Asp Lys Gly Leu Gln Ser Leu Thr Leu Asp Gln Ser
20 25 30
Val Arg Lys Asn Glu Lys Leu Lys Leu Ala Ala Gln Gly Ala Glu Lys
35 40 45
Thr Tyr Gly Asn Gly Asp Ser Leu Asn Thr Gly Lys Leu Lys Asn Asp
50 55 60
Lys Val Ser Arg Phe Asp Phe Ile Arg Gln Ile Glu Val Asp Gly Gln
65 70 75 80
Leu Ile Thr Leu Glu Ser Gly Glu Phe Gln Val Tyr Lys Gln Ser His
85 90 95
Ser Ala Leu Thr Ala Phe Gln Thr Glu Gln Ile Gln Asp Ser Glu His
100 105 110
Ser Gly Lys Met Val Ala Lys Arg Gln Phe Arg Ile Gly Asp Ile Ala
115 120 125
Gly Glu His Thr Ser Phe Asp Lys Leu Pro Glu Gly Gly Arg Ala Thr
130 135 140
Tyr Arg Gly Thr Ala Phe Gly Ser Asp Asp Ala Gly Gly Lys Leu His
145 150 155 160
Tyr Thr Ile Asp Phe Ala Lys Lys Gln Gly Asn Gly Arg Ile Glu His
165 170 175
Leu Lys Ser Pro Glu Leu Asn Val Glu Leu Ala Ala Ala Asp Ile Lys
180 185 190
Ala Asp Gly Lys Arg His Ala Val Ile Leu Gly Asp Thr Arg Tyr Gly
195 200 205
Gly Glu Glu Lys Gly Thr Tyr Ser Leu Gly Ile Phe Gly Gly Lys Ala
210 215 220
Gln Glu Val Ala Gly Ser Ala Glu Val Lys Thr Gly Asn Gly Ile Arg
225 230 235 240
His Ile Gly Leu Ala Ala Lys Gln
245

<210> 67

<211> 248

<212> PRT

<213> Neisseria meningitidis

<400> 67

ES 2 727 798 T3

Val Ala Ala Asp Ile Gly Ala Gly Leu Ala Asp Ala Leu Thr Ala Pro
 1 5 10 15
 Leu Asp His Lys Asp Lys Gly Leu Gln Ser Leu Thr Leu Asp Gln Ser
 20 25 30
 Val Arg Lys Asn Glu Lys Leu Lys Leu Ala Ala Gln Gly Ala Glu Lys
 35 40 45
 Thr Tyr Gly Asn Gly Asp Ser Leu Asn Thr Gly Lys Leu Lys Asn Asp
 50 55 60
 Lys Val Ser Arg Phe Asp Phe Ile Arg Gln Ile Glu Val Asp Gly Gln
 65 70 75 80
 Leu Ile Thr Leu Glu Ser Gly Glu Phe Gln Val Tyr Lys Gln Ser His
 85 90 95
 Ser Ala Leu Thr Ala Phe Gln Thr Glu Gln Ile Gln Asp Ser Glu His
 100 105 110
 Ser Gly Lys Met Val Ala Lys Arg Gln Phe Arg Ile Gly Asp Ile Ala
 115 120 125
 Gly Glu His Thr Ser Phe Asp Lys Leu Pro Glu Gly Gly Arg Ala Thr
 130 135 140
 Tyr Arg Gly Thr Ala Phe Gly Ser Asp Asp Ala Gly Gly Lys Leu His
 145 150 155 160
 Tyr Thr Ile Asp Phe Ala Lys Lys Gln Gly Asn Gly Arg Ile Glu His
 165 170 175
 Leu Lys Ser Pro Glu Leu Asn Val Glu Leu Ala Ala Ala Asp Ile Lys
 180 185 190
 Ala Asp Gly Lys Arg His Ala Val Ile Leu Gly Asp Thr Arg Tyr Gly
 195 200 205
 Ser Glu Glu Lys Gly Thr Tyr Ser Leu Gly Ile Phe Gly Gly Lys Ala
 210 215 220
 Gln Glu Val Ala Gly Ser Ala Glu Val Lys Thr Gly Asn Gly Ile Arg
 225 230 235 240
 His Ile Gly Leu Ala Ala Lys Gln
 245

<210> 68

<211> 248

<212> PRT

<213> Neisseria meningitidis

<400> 68

ES 2 727 798 T3

Val Ala Ala Asp Ile Gly Ala Gly Leu Ala Asp Ala Leu Thr Ala Pro
 1 5 10 15

Leu Asp His Lys Asp Lys Gly Leu Gln Ser Leu Thr Leu Asp Gln Ser
 20 25 30

Val Arg Lys Asn Glu Lys Leu Lys Leu Ala Ala Gln Gly Ala Glu Lys
 35 40 45

Thr Tyr Gly Asn Gly Asp Ser Leu Asn Thr Gly Lys Leu Lys Asn Asp
 50 55 60

Lys Val Ser Arg Phe Asp Phe Ile Arg Gln Ile Glu Val Asp Gly Gln
 65 70 75 80

Leu Ile Thr Leu Glu Ser Gly Glu Phe Gln Val Tyr Lys Gln Ser His
 85 90 95

Ser Ala Leu Thr Ala Phe Gln Thr Glu Gln Ile Gln Asp Ser Glu His
 100 105 110

Ser Gly Lys Met Val Ala Lys Arg Gln Phe Arg Ile Gly Asp Ile Ala
 115 120 125

Gly Glu His Thr Ser Phe Asp Lys Leu Pro Glu Gly Gly Arg Ala Thr
 130 135 140

Tyr Arg Gly Thr Ala Phe Gly Ser Asp Asp Ala Gly Gly Lys Leu Thr
 145 150 155 160

Tyr Thr Ile Asp Phe Ala Ala Lys Gln Gly Asn Gly Lys Ile Glu His
 165 170 175

Leu Lys Ser Pro Glu Leu Asn Val Glu Leu Ala Ala Ala Asp Ile Lys
 180 185 190

Ala Asp Gly Lys Arg His Ala Val Ile Leu Gly Asp Thr Arg Tyr Gly
 195 200 205

Ser Glu Glu Lys Gly Thr Tyr Ser Leu Gly Ile Phe Gly Gly Lys Ala
 210 215 220

Gln Glu Val Ala Gly Ser Ala Glu Val Lys Thr Arg Asn Gly Ile Arg
 225 230 235 240

His Ile Gly Leu Ala Ala Lys Gln
 245

<210> 69

<211> 248

<212> PRT

<213> Neisseria meningitidis

<400> 69

ES 2 727 798 T3

Val Ala Ala Asp Ile Gly Ala Gly Leu Ala Asp Ala Leu Thr Ala Pro
 1 5 10 15
 Leu Asp His Lys Asp Lys Gly Leu Gln Ser Leu Thr Leu Asp Gln Ser
 20 25 30
 Val Arg Lys Asn Glu Lys Leu Lys Leu Ala Ala Gln Gly Ala Glu Lys
 35 40 45
 Thr Tyr Gly Asn Gly Asp Ser Leu Asn Thr Gly Lys Leu Lys Asn Asp
 50 55 60
 Lys Val Ser Arg Phe Asp Phe Ile Arg Gln Ile Glu Val Asp Gly Gln
 65 70 75 80
 Leu Ile Thr Leu Glu Ser Gly Glu Phe Gln Val Tyr Lys Gln Ser His
 85 90 95
 Ser Ala Leu Thr Ala Phe Gln Thr Glu Gln Ile Gln Asp Ser Glu His
 100 105 110
 Ser Gly Lys Met Val Ala Lys Arg Gln Phe Arg Ile Gly Asp Ile Ala
 115 120 125
 Gly Glu His Thr Ser Phe Asp Lys Leu Pro Glu Gly Gly Arg Ala Thr
 130 135 140
 Tyr His Gly Lys Ala Phe Gly Ser Asp Asp Pro Asn Gly Arg Leu His
 145 150 155 160
 Tyr Thr Ile Asp Phe Ala Ala Lys Gln Gly Tyr Gly Arg Ile Glu His
 165 170 175
 Leu Lys Thr Pro Glu Gln Asn Val Glu Leu Ala Ser Ala Glu Ile Lys
 180 185 190
 Pro Asp Gly Lys Arg His Ala Val Ile Leu Gly Asp Val Arg Tyr Gly
 195 200 205
 Gly Glu Glu Lys Gly Thr Tyr His Leu Gly Ile Phe Gly Gly Lys Ala
 210 215 220
 Gln Glu Val Ala Gly Ser Ala Glu Val Lys Ile Gly Glu Gly Ile Arg
 225 230 235 240
 His Ile Gly Leu Ala Ala Lys Gln
 245

<210> 70

<211> 248

<212> PRT

<213> Neisseria meningitidis

<400> 70

Val Ala Ala Asp Ile Gly Ala Gly Leu Ala Asp Ala Leu Thr Ala Pro
 1 5 10 15
 Leu Asp His Lys Asp Lys Gly Leu Gln Ser Leu Thr Leu Asp Gln Ser
 20 25 30

ES 2 727 798 T3

Val Arg Lys Asn Glu Lys Leu Lys Leu Ala Ala Gln Gly Ala Glu Lys
 35 40 45

Thr Tyr Gly Asn Gly Asp Ser Leu Asn Thr Gly Lys Leu Lys Asn Asp
 50 55 60

Lys Val Ser Arg Phe Asp Phe Ile Arg Gln Ile Glu Val Asp Gly Gln
 65 70 75 80

Leu Ile Thr Leu Glu Ser Gly Glu Phe Gln Val Tyr Lys Gln Ser His
 85 90 95

Ser Ala Leu Thr Ala Phe Gln Thr Glu Gln Ile Gln Asp Ser Glu His
 100 105 110

Ser Gly Lys Met Val Ala Lys Arg Gln Phe Arg Ile Gly Asp Ile Ala
 115 120 125

Gly Glu His Thr Ser Phe Asp Lys Leu Pro Glu Gly Gly Arg Ala Thr
 130 135 140

Tyr His Gly Lys Ala Phe Gly Ser Asp Asp Pro Asn Gly Arg Leu His
 145 150 155 160

Tyr Thr Ile Asp Phe Ala Ala Lys Gln Gly Tyr Gly Arg Ile Glu His
 165 170 175

Leu Lys Thr Pro Glu Gln Asn Val Glu Leu Ala Ala Ala Glu Ile Lys
 180 185 190

Pro Asp Gly Lys Arg His Ala Val Ile Leu Gly Asp Val Arg Tyr Gly
 195 200 205

Ser Glu Glu Lys Gly Thr Tyr His Leu Gly Ile Phe Gly Gly Lys Ala
 210 215 220

Gln Glu Val Ala Gly Ser Ala Glu Val Lys Ile Gly Glu Gly Ile Arg
 225 230 235 240

His Ile Gly Leu Ala Ala Lys Gln
 245

<210> 71
 <211> 248
 <212> PRT
 <213> Neisseria meningitidis

<400> 71

ES 2 727 798 T3

Val Ala Ala Asp Ile Gly Ala Gly Leu Ala Asp Ala Leu Thr Ala Pro
 1 5 10 15
 Leu Asp His Lys Asp Lys Gly Leu Gln Ser Leu Thr Leu Asp Gln Ser
 20 25 30
 Val Arg Lys Asn Glu Lys Leu Lys Leu Ala Ala Gln Gly Ala Glu Lys
 35 40 45
 Thr Tyr Gly Asn Gly Asp Ser Leu Asn Thr Gly Lys Leu Lys Asn Asp
 50 55 60
 Lys Val Ser Arg Phe Asp Phe Ile Arg Gln Ile Glu Val Asp Gly Gln
 65 70 75 80
 Leu Ile Thr Leu Glu Ser Gly Glu Phe Gln Val Tyr Lys Gln Ser His
 85 90 95
 Ser Ala Leu Thr Ala Phe Gln Thr Glu Gln Ile Gln Asp Ser Glu His
 100 105 110
 Ser Gly Lys Met Val Ala Lys Arg Gln Phe Arg Ile Gly Asp Ile Ala
 115 120 125
 Gly Glu His Thr Ser Phe Asp Lys Leu Pro Glu Gly Gly Arg Ala Thr
 130 135 140
 Tyr His Gly Lys Ala Phe Gly Ser Asp Asp Pro Asn Gly Arg Leu His
 145 150 155 160
 Tyr Thr Ile Asp Phe Ala Ala Lys Gln Gly Tyr Gly Arg Ile Glu His
 165 170 175
 Leu Lys Thr Pro Glu Gln Asn Val Glu Leu Ala Ser Ala Glu Ile Lys
 180 185 190
 Pro Asp Gly Lys Arg His Ala Val Ile Leu Gly Asp Val Arg Tyr Gly
 195 200 205
 Ser Glu Glu Lys Gly Thr Tyr His Leu Gly Ile Phe Gly Gly Lys Ala
 210 215 220
 Gln Glu Val Ala Gly Ser Ala Glu Val Lys Ile Gly Glu Gly Ile Arg
 225 230 235 240
 His Ile Gly Leu Ala Ala Lys Gln
 245

<210> 72

<211> 248

<212> PRT

<213> Neisseria meningitidis

<400> 72

ES 2 727 798 T3

Val Ala Ala Asp Ile Gly Ala Gly Leu Ala Asp Ala Leu Thr Ala Pro
 1 5 10 15
 Leu Asp His Lys Asp Lys Gly Leu Gln Ser Leu Thr Leu Asp Gln Ser
 20 25 30
 Val Arg Lys Asn Glu Lys Leu Lys Leu Ala Ala Gln Gly Ala Glu Lys
 35 40 45
 Thr Tyr Gly Asn Gly Asp Ser Leu Asn Thr Gly Lys Leu Lys Asn Asp
 50 55 60
 Lys Val Ser Arg Phe Asp Phe Ile Arg Gln Ile Glu Val Asp Gly Gln
 65 70 75 80
 Leu Ile Thr Leu Glu Ser Gly Glu Phe Gln Val Tyr Lys Gln Ser His
 85 90 95
 Ser Ala Leu Thr Ala Phe Gln Thr Glu Gln Ile Gln Asp Ser Glu His
 100 105 110
 Ser Gly Lys Met Val Ala Lys Arg Gln Phe Arg Ile Gly Asp Leu Gly
 115 120 125
 Gly Glu His Thr Ser Phe Asp Lys Leu Pro Glu Gly Gly Arg Ala Thr
 130 135 140
 Tyr Arg Gly Thr Ala Phe Gly Ser Asp Asp Ala Gly Gly Lys Leu Thr
 145 150 155 160
 Tyr Thr Ile Asp Phe Ala Ala Lys Gln Gly Tyr Gly Arg Ile Glu His
 165 170 175
 Leu Lys Ser Pro Glu Leu Asn Val Glu Leu Ala Ala Ala Glu Ile Lys
 180 185 190
 Ala Asp Glu Lys Ser His Ala Val Ile Leu Gly Asp Val Arg Tyr Gly
 195 200 205
 Ser Glu Glu Lys Gly Thr Tyr Ser Leu Gly Ile Phe Gly Gly Lys Ala
 210 215 220
 Gln Glu Val Ala Gly Ser Ala Glu Val Lys Thr Val Asn Gly Ile Arg
 225 230 235 240
 His Ile Gly Leu Ala Ala Lys Gln
 245

<210> 73

<211> 248

<212> PRT

<213> Neisseria meningitidis

<400> 73

ES 2 727 798 T3

Val Ala Ala Asp Ile Gly Ala Gly Leu Ala Asp Ala Leu Thr Ala Pro
 1 5 10 15
 Leu Asp His Lys Asp Lys Gly Leu Gln Ser Leu Thr Leu Asp Gln Ser
 20 25 30
 Val Arg Lys Asn Glu Lys Leu Lys Leu Ala Ala Gln Gly Ala Glu Lys
 35 40 45
 Thr Tyr Gly Asn Gly Asp Ser Leu Asn Thr Gly Lys Leu Lys Asn Asp
 50 55 60
 Lys Val Ser Arg Phe Asp Phe Ile Arg Gln Ile Glu Val Asp Gly Gln
 65 70 75 80
 Leu Ile Thr Leu Glu Ser Gly Glu Phe Gln Val Tyr Lys Gln Ser His
 85 90 95
 Ser Ala Leu Thr Ala Phe Gln Thr Glu Gln Ile Gln Asp Ser Glu His
 100 105 110
 Ser Gly Lys Met Val Ala Lys Arg Gln Phe Arg Ile Gly Asp Leu Gly
 115 120 125
 Gly Glu His Thr Ser Phe Asp Lys Leu Pro Glu Gly Gly Arg Ala Thr
 130 135 140
 Tyr Arg Gly Thr Ala Phe Gly Ser Asp Asp Ala Gly Gly Lys Leu Thr
 145 150 155 160
 Tyr Thr Ile Asp Phe Ala Ala Lys Gln Gly Tyr Gly Arg Ile Glu His
 165 170 175
 Leu Lys Ser Pro Glu Leu Asn Val Glu Leu Ala Ala Ala Glu Ile Lys
 180 185 190
 Ala Asp Glu Lys Ser His Ala Val Ile Leu Gly Asp Val Arg Tyr Gly
 195 200 205
 Gly Glu Glu Lys Gly Thr Tyr Ser Leu Gly Ile Phe Gly Gly Lys Ala
 210 215 220
 Gln Glu Val Ala Gly Ser Ala Glu Val Lys Thr Val Asn Gly Ile Arg
 225 230 235 240
 His Ile Gly Leu Ala Ala Lys Gln
 245

<210> 74

<211> 248

<212> PRT

<213> Neisseria meningitidis

<400> 74

ES 2 727 798 T3

Val Ala Ala Asp Ile Gly Ala Gly Leu Ala Asp Ala Leu Thr Ala Pro
1 5 10 15

Leu Asp His Lys Asp Lys Gly Leu Gln Ser Leu Thr Leu Asp Gln Ser
20 25 30

Val Arg Lys Asn Glu Lys Leu Lys Leu Ala Ala Gln Gly Ala Glu Lys
35 40 45

Thr Tyr Gly Asn Gly Asp Ser Leu Asn Thr Gly Lys Leu Lys Asn Asp
50 55 60

Lys Val Ser Arg Phe Asp Phe Ile Arg Gln Ile Glu Val Asp Gly Gln
65 70 75 80

Leu Ile Thr Leu Glu Ser Gly Glu Phe Gln Val Tyr Lys Gln Ser His
85 90 95

Ser Ala Leu Thr Ala Phe Gln Thr Glu Gln Ile Gln Asp Ser Glu His
100 105 110

Ser Gly Lys Met Val Ala Lys Arg Gln Phe Arg Ile Gly Asp Leu Gly
115 120 125

Gly Glu His Thr Ser Phe Asp Lys Leu Pro Glu Gly Gly Arg Ala Thr
130 135 140

Tyr Arg Gly Thr Ala Phe Gly Ser Asp Asp Ala Gly Gly Lys Leu Thr
145 150 155 160

Tyr Thr Ile Asp Phe Ala Ala Lys Gln Gly His Gly Lys Ile Glu His
165 170 175

Leu Lys Ser Pro Glu Leu Asn Val Glu Leu Ala Ala Ala Glu Ile Lys
180 185 190

Ala Asp Glu Lys Ser His Ala Val Ile Leu Gly Asp Val Arg Tyr Gly
195 200 205

Ser Glu Glu Lys Gly Thr Tyr Ser Leu Gly Ile Phe Gly Gly Lys Ala
210 215 220

Gln Glu Val Ala Gly Ser Ala Glu Val Lys Thr Val Asn Gly Ile Arg
225 230 235 240

His Ile Gly Leu Ala Ala Lys Gln
245

<210> 75

<211> 248

<212> PRT

<213> Neisseria meningitidis

<400> 75

ES 2 727 798 T3

Val Ala Ala Asp Ile Gly Ala Gly Leu Ala Asp Ala Leu Thr Ala Pro
 1 5 10 15

Leu Asp His Lys Asp Lys Gly Leu Gln Ser Leu Thr Leu Asp Gln Ser
 20 25 30

Val Arg Lys Asn Glu Lys Leu Lys Leu Ala Ala Gln Gly Ala Glu Lys
 35 40 45

Thr Tyr Gly Asn Gly Asp Ser Leu Asn Thr Gly Lys Leu Lys Asn Asp
 50 55 60

Lys Val Ser Arg Phe Asp Phe Ile Arg Gln Ile Glu Val Asp Gly Gln
 65 70 75 80

Leu Ile Thr Leu Glu Ser Gly Glu Phe Gln Val Tyr Lys Gln Ser His
 85 90 95

Ser Ala Leu Thr Ala Phe Gln Thr Glu Gln Ile Gln Asp Ser Glu His
 100 105 110

Ser Gly Lys Met Val Ala Lys Arg Gln Phe Arg Ile Gly Asp Leu Gly
 115 120 125

Gly Glu His Thr Ser Phe Asp Lys Leu Pro Glu Gly Gly Arg Ala Thr
 130 135 140

Tyr Arg Gly Thr Ala Phe Gly Ser Asp Asp Ala Gly Gly Lys Leu Thr
 145 150 155 160

Tyr Thr Ile Asp Phe Ala Ala Lys Gln Gly His Gly Lys Ile Glu His
 165 170 175

Leu Lys Ser Pro Glu Leu Asn Val Glu Leu Ala Ala Ala Glu Ile Lys
 180 185 190

Ala Asp Glu Lys Ser His Ala Val Ile Leu Gly Asp Val Arg Tyr Gly
 195 200 205

Gly Glu Glu Lys Gly Thr Tyr Ser Leu Gly Ile Phe Gly Gly Lys Ala
 210 215 220

Gln Glu Val Ala Gly Ser Ala Glu Val Lys Thr Val Asn Gly Ile Arg
 225 230 235 240

His Ile Gly Leu Ala Ala Lys Gln
 245

<210> 76

<211> 248

<212> PRT

<213> Neisseria meningitidis

<400> 76

ES 2 727 798 T3

Val Ala Ala Asp Ile Gly Ala Gly Leu Ala Asp Ala Leu Thr Ala Pro
 1 5 10 15
 Leu Asp His Lys Asp Lys Gly Leu Gln Ser Leu Thr Leu Asp Gln Ser
 20 25 30
 Val Arg Lys Asn Glu Lys Leu Lys Leu Ala Ala Gln Gly Ala Glu Lys
 35 40 45
 Thr Tyr Gly Asn Gly Asp Ser Leu Asn Thr Gly Lys Leu Lys Asn Asp
 50 55 60
 Lys Val Ser Arg Phe Asp Phe Ile Arg Gln Ile Glu Val Asp Gly Lys
 65 70 75 80
 Leu Ile Thr Leu Glu Ser Gly Glu Phe Gln Val Tyr Lys Gln Ser His
 85 90 95
 Ser Ala Leu Thr Ala Leu Gln Thr Glu Gln Val Gln Asp Ser Glu Asp
 100 105 110
 Ser Gly Lys Met Val Ala Lys Arg Gln Phe Arg Ile Gly Asp Ile Ala
 115 120 125
 Gly Glu His Thr Ser Phe Asp Lys Leu Pro Lys Gly Gly Ser Ala Thr
 130 135 140
 Tyr Arg Gly Thr Ala Phe Gly Ser Asp Asp Ala Gly Gly Lys Leu Thr
 145 150 155 160
 Tyr Thr Ile Asp Phe Ala Ala Lys Gln Gly His Gly Lys Ile Glu His
 165 170 175
 Leu Lys Ser Pro Glu Leu Asn Val Glu Leu Ala Thr Ala Glu Leu Lys
 180 185 190
 Ala Asp Glu Lys Ser His Ala Val Ile Leu Gly Asp Thr Arg Tyr Gly
 195 200 205
 Gly Glu Glu Lys Gly Thr Tyr His Leu Ala Leu Phe Gly Asp Arg Ala
 210 215 220
 Gln Glu Ile Ala Gly Ser Ala Thr Val Lys Ile Arg Glu Lys Val His
 225 230 235 240
 Glu Ile Gly Ile Ala Gly Lys Gln
 245

<210> 77

<211> 274

<212> PRT

<213> Neisseria meningitidis

<400> 77

Met Asn Arg Thr Ala Phe Cys Cys Phe Ser Leu Thr Ala Ala Leu Ile
 1 5 10 15
 Leu Thr Ala Cys Ser Ser Gly Gly Gly Gly Val Ala Ala Asp Ile Gly

ES 2 727 798 T3

Ala Gly Leu Ala Asp Ala Leu Thr Ala Pro Leu Asp His Lys Asp Lys
35 40 45

Gly Leu Gln Ser Leu Thr Leu Asp Gln Ser Val Arg Lys Asn Glu Lys
50 55 60

Leu Lys Leu Ala Ala Gln Gly Ala Glu Lys Thr Tyr Gly Asn Gly Asp
65 70 75 80

Ser Leu Asn Thr Gly Lys Leu Lys Asn Asp Lys Val Ser Arg Phe Asp
85 90 95

Phe Ile Arg Gln Ile Glu Val Asp Gly Lys Leu Ile Thr Leu Glu Ser
100 105 110

Gly Glu Phe Gln Val Tyr Lys Gln Ser His Ser Ala Leu Thr Ala Leu
115 120 125

Gln Thr Glu Gln Val Gln Asp Ser Glu Asp Ser Gly Lys Met Val Ala
130 135 140

Lys Arg Gln Phe Arg Ile Gly Asp Ile Ala Gly Glu His Thr Ser Phe
145 150 155 160

Asp Lys Leu Pro Lys Gly Gly Ser Ala Thr Tyr Arg Gly Thr Ala Phe
165 170 175

Gly Ser Asp Asp Ala Gly Gly Lys Leu Thr Tyr Thr Ile Asp Phe Ala
180 185 190

Ala Lys Gln Gly His Gly Lys Ile Glu His Leu Lys Ser Pro Glu Leu
195 200 205

Asn Val Glu Leu Ala Thr Ala Glu Leu Lys Ala Asp Glu Lys Ser His
210 215 220

Ala Val Ile Leu Gly Asp Thr Arg Tyr Gly Gly Glu Glu Lys Gly Thr
225 230 235 240

Tyr His Leu Ala Leu Phe Gly Asp Arg Ala Gln Glu Ile Ala Gly Ser
245 250 255

Ala Thr Val Lys Ile Arg Glu Lys Val His Glu Ile Gly Ile Ala Gly
260 265 270

Lys Gln

<210> 78

<211> 825

<212> DNA

<213> Neisseria meningitidis

<400> 78

ES 2 727 798 T3

gtgaaccgaa	ctgccttctg	ctgcttttct	ctgaccgccg	ccctgattct	gaccgcctgc	60
agcagcggag	ggggcgggtg	cgccgccgac	atcggtgccg	ggcttgccga	tgactaacc	120
gcaccgctcg	accataaaga	caaaggtttg	cagtctttaa	cgctggatca	gtccgtcagg	180
aaaaacgaga	aactgaagct	ggcggcacia	ggtgcggaaa	aaacttatgg	aaacggcgac	240
agccttaata	cgggcaaatt	gaagaacgac	aaggtcagcc	gcttcgactt	tatccgtcaa	300
atcgaagtgg	acgggaagct	cattaccttg	gagagcggag	agttccaagt	gtacaaacia	360
agccattccg	ccttaaccgc	ccttcagacc	gagcaagtac	aagactcgga	ggattccggg	420
aagatggttg	cgaaacgcc	gttcagaatc	ggcgacatag	cgggcgaaca	tacatctttt	480

gacaagcttc	ccaaaggcgg	cagtgcgaca	tatcgccgga	cggcgttcgg	ttcagacgat	540
gtcggcggaa	aactgaccta	tactatagat	ttcggccgca	agcagggaca	cggcaaaatc	600
gaacatttga	aatcgcccga	actcaatgtc	gagcttgcca	ccgccgaact	caaagcagat	660
gaaaaatcac	acgccgtcat	tttgggcgac	acgcgctacg	gcggcgaaga	aaaaggcact	720
taccacctcg	cccttttcgg	cgaccgcgcc	caagaaatcg	ccggctcggc	aaccgtgaag	780
ataagggaaa	aggttcacga	aatcggcatc	gccggcaaac	agtaa		825

<210> 79
 <211> 249
 <212> PRT
 <213> Neisseria meningitidis

<400> 79

5

10

15

ES 2 727 798 T3

Met Val Ala Ala Asp Ile Gly Ala Gly Leu Ala Asp Ala Leu Thr Ala
1 5 10 15

Pro Leu Asp His Lys Asp Lys Gly Leu Gln Ser Leu Thr Leu Asp Gln
20 25 30

Ser Val Arg Lys Asn Glu Lys Leu Lys Leu Ala Ala Gln Gly Ala Glu
35 40 45

Lys Thr Tyr Gly Asn Gly Asp Ser Leu Asn Thr Gly Lys Leu Lys Asn
50 55 60

Asp Lys Val Ser Arg Phe Asp Phe Ile Arg Gln Ile Glu Val Asp Gly
65 70 75 80

Gln Leu Ile Thr Leu Glu Ser Gly Glu Phe Gln Val Tyr Lys Gln Ser
85 90 95

His Ser Ala Leu Thr Ala Phe Gln Thr Glu Gln Ile Gln Asp Ser Glu
100 105 110

His Ser Gly Lys Met Val Ala Lys Arg Gln Phe Arg Ile Gly Asp Ile
115 120 125

Ala Gly Glu His Thr Ser Phe Asp Lys Leu Pro Glu Gly Gly Arg Ala
130 135 140

Thr Tyr His Gly Lys Ala Phe Gly Ser Asp Asp Pro Asn Gly Arg Leu
145 150 155 160

His Tyr Thr Ile Asp Phe Ala Ala Lys Gln Gly Tyr Gly Arg Ile Glu
165 170 175

His Leu Lys Thr Pro Glu Gln Asn Val Asp Leu Ala Ala Ala Asp Ile
180 185 190

Lys Pro Asp Gly Lys Arg His Ala Val Ile Ser Gly Ser Val Leu Tyr
195 200 205

Asn Gln Ala Glu Lys Gly Ser Tyr Ser Leu Gly Ile Phe Gly Gly Lys
210 215 220

Ala Gln Glu Val Ala Gly Ser Ala Glu Val Lys Ile Gly Glu Gly Ile
225 230 235 240

Arg His Ile Gly Leu Ala Ala Lys Gln
245

<210> 80

<211> 248

<212> PRT

<213> Neisseria meningitidis

<400> 80

ES 2 727 798 T3

Met Val Ala Ala Asp Ile Gly Ala Gly Leu Ala Asp Ala Leu Thr Ala
1 5 10 15

Pro Leu Asp His Lys Asp Lys Gly Leu Gln Ser Leu Thr Leu Asp Gln
20 25 30

Ser Val Arg Lys Asn Glu Lys Leu Lys Leu Ala Ala Gln Gly Ala Glu
35 40 45

Lys Thr Tyr Gly Asn Gly Asp Ser Leu Asn Thr Gly Lys Leu Lys Asn
50 55 60

Asp Lys Val Ser Arg Phe Asp Phe Ile Arg Gln Ile Glu Val Asp Gly
65 70 75 80

Gln Leu Ile Thr Leu Glu Ser Gly Glu Phe Gln Val Tyr Lys Gln Ser
85 90 95

His Ser Ala Leu Thr Ala Phe Gln Thr Glu Gln Ile Gln Asp Ser Glu
100 105 110

His Ser Gly Lys Met Val Ala Lys Arg Gln Phe Arg Ile Gly Asp Leu
115 120 125

Gly Gly Glu His Thr Ala Phe Asn Gln Leu Pro Asp Gly Lys Ala Glu
130 135 140

Tyr Arg Gly Thr Ala Phe Gly Ser Asp Asp Ala Gly Gly Lys Leu Thr
145 150 155 160

Tyr Thr Ile Asp Phe Thr Lys Lys Gln Gly Asn Gly Lys Ile Glu His
165 170 175

Leu Lys Ser Pro Glu Leu Asn Val Glu Leu Ala Ser Ala Glu Ile Lys
180 185 190

Ala Asp Gly Lys Ser His Ala Val Ile Leu Gly Asp Val Arg Tyr Gly
195 200 205

Ser Glu Glu Lys Gly Ser Tyr Ser Leu Gly Ile Phe Gly Gly Arg Ala
210 215 220

Gln Glu Val Ala Gly Ser Ala Glu Val Lys Thr Val Asn Gly Ile Arg
225 230 235 240

His Ile Gly Leu Ala Ala Lys Gln
245

<210> 81

<211> 26

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> polinucleótido IC31

<220>

<221> N

<222> 1,3,5,7,9,11,13,15,17,19,21,23,25

<223> N es inosina

ES 2 727 798 T3

<400> 81
nncncncnc nncncncnc nncncnc 26

<210> 82
<211> 11
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> polinucleótido IC31

<400> 82

Lys Leu Lys Leu Leu Leu Leu Leu Lys Leu Lys
1 5 10

<210> 83
<211> 248
<212> PRT
<213> Neisseria meningitidis

<400> 83

ES 2 727 798 T3

Val Ala Ala Asp Ile Gly Ala Gly Leu Ala Asp Ala Leu Thr Ala Pro
 1 5 10 15
 Leu Asp His Lys Asp Lys Gly Leu Gln Ser Leu Thr Leu Asp Gln Ser
 20 25 30
 Val Arg Lys Asn Glu Lys Leu Lys Leu Ala Ala Gln Gly Ala Glu Lys
 35 40 45
 Thr Tyr Gly Asn Gly Asp Ser Leu Asn Thr Gly Lys Leu Lys Asn Asp
 50 55 60
 Lys Val Ser Arg Phe Asp Phe Ile Arg Gln Ile Glu Val Asp Gly Gln
 65 70 75 80
 Leu Ile Thr Leu Glu Ser Gly Glu Phe Gln Val Tyr Lys Gln Ser His
 85 90 95
 Ser Ala Leu Thr Ala Phe Gln Thr Glu Gln Ile Gln Asp Ser Glu His
 100 105 110
 Ser Gly Lys Met Val Ala Lys Arg Gln Phe Arg Ile Gly Asp Ile Ala
 115 120 125
 Gly Glu His Thr Ser Phe Asp Lys Leu Pro Glu Gly Gly Arg Ala Thr
 130 135 140
 Tyr Arg Gly Thr Ala Phe Gly Ser Asp Asp Ala Gly Gly Lys Leu Thr
 145 150 155 160
 Tyr Thr Ile Asp Phe Ala Ala Lys Gln Gly Asn Gly Lys Ile Glu His
 165 170 175
 Leu Lys Ser Pro Glu Leu Asn Val Asp Leu Ala Ala Ala Asp Ile Lys
 180 185 190
 Pro Asp Gly Lys Arg His Ala Val Ile Ser Gly Ser Val Leu Tyr Asn
 195 200 205
 Gln Ala Glu Lys Gly Ser Tyr Ser Leu Gly Ile Phe Gly Gly Lys Ala
 210 215 220
 Gln Glu Val Ala Gly Ser Ala Glu Val Lys Thr Val Asn Gly Ile Arg
 225 230 235 240
 His Ile Gly Leu Ala Ala Lys Gln
 245

REIVINDICACIONES

1. Un polipéptido que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 97% de identidad con la SEQ ID NO: 76.
- 5 2. Un ácido nucleico que codifica un polipéptido de acuerdo con la reivindicación 1.
3. Un plásmido que comprende una secuencia de nucleótidos que codifica el polipéptido de la reivindicación 1.
4. Una célula huésped transformada con el plásmido de la reivindicación 3.
5. La célula huésped de la reivindicación 4, en la que la célula es una bacteria meningocócica.
- 10 6. Vesículas de membrana preparadas a partir de la célula huésped de la reivindicación 5, en la que las vesículas incluyen un polipéptido de la reivindicación 1.
7. Una composición inmunogénica que comprende un polipéptido de la reivindicación 1 o una vesícula de la reivindicación 6.
8. La composición de la reivindicación 7, que incluye un adyuvante.
9. La composición de la reivindicación 8, en la que el adyuvante comprende una sal de aluminio.
- 15 10. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 7 a 9, que además comprende un segundo polipéptido que, cuando se administra a un mamífero, provoca una respuesta de anticuerpos que son bactericidas contra los meningococos, con la condición de que el segundo polipéptido no sea un fHBP meningocócico.
11. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 7 a 10, que además comprende un sacárido capsular conjugado de *N. meningitidis* serogrupo A, C, W135 y/o Y.
- 20 12. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 7 a 11, que además comprende un sacárido capsular neumocócico conjugado.
13. El polipéptido de la reivindicación 1 o la composición de cualquiera de las reivindicaciones 7 a 12, para su uso como un medicamento.
- 25 14. El polipéptido o composición para su uso como un medicamento de acuerdo con la reivindicación 13, en el que el medicamento es una vacuna.
15. El polipéptido de la reivindicación 1 o la composición de cualquiera de las reivindicaciones 7 a 12, para su uso en la prevención de la infección meningocócica en un mamífero.
16. El polipéptido de la reivindicación 1 o la composición de cualquiera de las reivindicaciones 7 a 12, para su uso en el aumento de una respuesta protectora y/o bactericida de anticuerpos en un mamífero.
- 30 17. El polipéptido de la reivindicación 1 o la composición de cualquiera de las reivindicaciones 7 a 12, para su uso de acuerdo con las reivindicaciones 15 o 16, en el que el mamífero es un ser humano.